

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局(43) 国際公開日
2005 年 9 月 1 日 (01.09.2005)

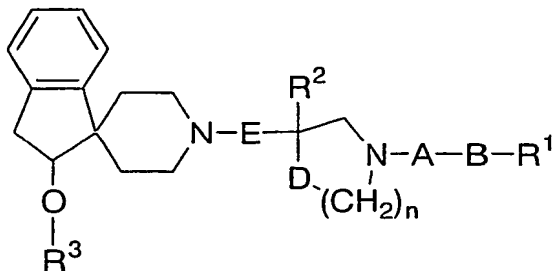
PCT

(10) 国際公開番号
WO 2005/080385 A1

- (51) 国際特許分類: C07D 413/06, 413/14, A61K 31/5377, A61P 1/00, 1/04, 1/08, 1/12, 7/12, 9/00, 9/10, 11/00, 11/02, 11/06, 11/08, 11/14, 13/10, 17/00, 17/04, 17/06, 19/02, 19/04, 25/02, 25/04, 25/06, 25/18, 25/22, 25/24, 25/28, 25/30, 27/02, 29/00, 37/02, 37/08, 43/00
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2005/003545
- (22) 国際出願日: 2005 年 2 月 24 日 (24.02.2005)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:
特願2004-049255 2004 年 2 月 25 日 (25.02.2004) JP
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 三共株式会社 (SANKYO COMPANY, LIMITED) [JP/JP]; 〒1038426 東京都中央区日本橋本町3丁目5番1号 Tokyo (JP).
- (72) 発明者; および
(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 西 剛秀 (NISHI, Takahide), 竹元 利泰 (TAKEMOTO, Toshiyasu), 池田 拓也 (IKEDA, Takuya), 森本 潔 (MORIMOTO, Kiyoshi).
- (74) 代理人: 大野 彰夫, 外(OHNO, Akio et al.); 〒1408710 東京都品川区広町1丁目2番58号 三共株式会社内 Tokyo (JP).
- (81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- 添付公開書類:
— 国際調査報告書
— 請求の範囲の補正の期限前の公開であり、補正書受領の際には再公開される。
- 2 文字コード及び他の略語については、定期発行される各 PCT ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: INDANOL DERIVATIVE

(54) 発明の名称: インダノール誘導体



(I)

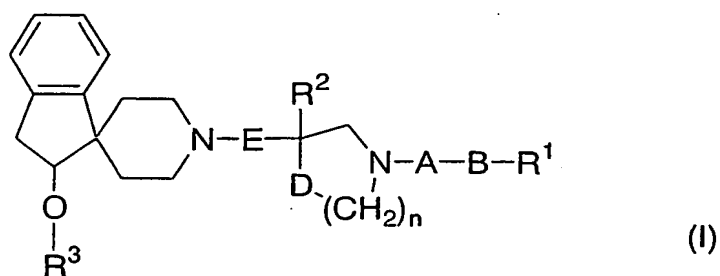
(57) Abstract: Disclosed is a compound represented by the general formula (I) below which is useful as a neurokinin receptor antagonist. [In the above formula, R¹ and R² respectively represent an optionally substituted (hetero)aryl group; R³ represents -CO-R⁴, -CO-O-R⁴ or the like; R⁴ represents an alkyl group, cycloalkyl group or the like; A represents CH₂, CO or SO₂; B represents a single bond or the like; D represents an oxygen atom or CH₂; E represents an alkylene group or alkenylene group; and n represents an integer of 1-3.]

/続葉有/



(57) 要約:

本発明は、ニューロキニン受容体拮抗剤として有用な、下記一般式 (I) を有する化合物を提供する。



[R^1 、 R^2 : 置換可 (ヘテロ) アリール、

R^3 : $-\text{CO}-R^4$ 、 $-\text{CO}-\text{O}-R^4$ 等、

R^4 : アルキル、シクロアルキル等、 A : CH_2 、 CO 、 SO_2 、

B : 単結合等、

D : 酸素、 CH_2 、 E : アルキレン、アルケニレン、 n : 1 - 3]

明 細 書

インダノール誘導体

[技術分野]

本発明は、タキキニン受容体 (NK_1 、 NK_2 及び NK_3) に対する拮抗作用を有する新規なインダノール誘導体に関する。

[背景技術]

米国特許第 6 5 1 1 9 7 5 号には、 NK_1 受容体、 NK_2 受容体及び NK_3 受容体に対して拮抗作用を示すインダノール誘導体が開示されている。

本発明は、インダノールの水酸基が置換されている点で、それら先行技術の化合物とは異なり、当該置換基（後述する一般式 (I) における R^3 に相当する基）を米国特許第 6 5 1 1 9 7 5 号に開示されている化合物に導入することを動機付ける先行技術は知られていない。

[発明の開示]

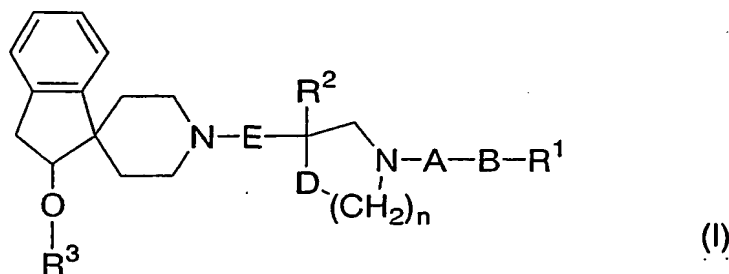
本発明者らは、ニューロキニン受容体拮抗剤について、永年、鋭意研究を行った結果、 NK_1 、 NK_2 及び NK_3 受容体のすべてに対する拮抗作用を有し、持続的に薬効を示す化合物を見出して本発明を完成した。

更に、本発明の他の目的は、上記化合物を有効成分とする、新規な医薬を提供することにあり、その医薬を適用し得る疾患としては、例えば、不安、うつ、精神症及び分裂症を含む中枢神経系の疾患；AIDSにおける痴呆、アルツハイマー型の老年性痴呆、アルツハイマー病、ダウン症候群、脱髄性疾患、筋萎縮性側索硬化症、神経障害、抹消神経障害、及び神経痛を含む神経変性性疾患；慢性閉塞性肺疾患、気管支炎、肺炎、気管支収縮、喘息、咳を含む呼吸器疾患；炎症性大腸疾患（IBD）、乾癬、結合組織炎、骨関節炎、変性性関節炎、及び関節リウマチを含む炎症性疾患；湿疹；及び鼻炎を含むアレルギー疾患；蔓植物に対する過敏性疾患を含む過

敏性疾患；結膜炎、春季結膜炎、春季カタル、種々の炎症性眼疾患に伴う血液－眼房水関門の破壊、眼房内圧上昇、縮瞳を含む眼科疾患；接触性皮膚炎、アトピー性皮膚炎、蕁麻疹、及びその他の湿疹様皮膚炎を含む皮膚疾患；アルコール依存症を含む耽溺症；ストレスによる体性疾患；肩・手症候群を含む反射性交感神経ジストロフィー；気分変調；移植片の拒絶を含む望ましくない免疫反応及び全身性紅斑性狼瘡を含む免疫増強、或は免疫抑制に関連した疾患；内臓を調節する神経の異常による疾患、大腸炎、潰瘍性大腸炎、過敏性腸症候群、クローン病を含む消化器疾患；X線照射及び化学療法剤、毒物、毒素、妊娠、前庭障害、術後病、胃腸閉塞、胃腸運動低下、内臓痛、偏頭痛、頭蓋内圧増加、頭蓋内圧減少又は各種薬物投与に伴う副作用により誘発される嘔吐を含む嘔吐；膀胱炎、尿失禁を含む膀胱機能疾患；膠原病、強皮症、肝蛭感染による好酸球増多症；狭心症、偏頭痛、及びレイノー病を含む血管拡張、或は収縮による血流の異常による疾患；偏頭痛、頭痛、歯痛を含む痛み侵害受容の疼痛；睡眠時無呼吸症候群を挙げることができる。本発明の新規な医薬は、特に、喘息、気管支炎及び慢性閉塞性肺疾患のような呼吸器疾患；鼻炎のようなアレルギー疾患；及び／又は尿失禁の予防剤若しくは治療剤として用いることができる。

本発明は、

(1) 一般式 (I)



[式中、

R¹及びR²は、同一若しくは異なって、アリール基、ヘテロアリール基、置換基群αより選択される基で1乃至3個置換されたアリール基、又は、置換基群αより選択される基で1乃至3個置換されたヘテロアリール基を示し、

R^3 は、以下のいずれかの基を示し；

- CO- R^4 、
- CO-O- R^4 、
- CO-NH- R^4 、
- CO-CH₂-N(R^a) R^b 、
- (CH₂)_m-CO- R^5 、
- (CH₂)_m- R^5 、
- CO-NH-CO-N(R^a) R^b 、
- CO-NH-SO₂-N(R^a) R^b 、
- CO-NH-CO-(CH₂)_p-N(R^a) R^b 、
- CO-NH₂、

R^4 は、低級アルキル基、シクロアルキル基、置換基群 α より選択される基で1乃至3個置換されたシクロアルキル基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、ハロゲノ低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルキル基、低級アルコキシアルキル基、低級脂肪族アシルオキシアルキル基、又は低級アルコキシカルボニルアルキル基を示し、

R^5 は、水酸基、-OR⁴を有する基、又は-N(R^a) R^b を有する基を示し、

R^a 及び R^b は、それぞれ、同一若しくは異なって、水素原子、ヒドロキシ基、低級アルコキシ基、ヒドロキシ低級アルコキシ基、ヒドロキシ低級アルコキシアルキル基、低級アルコキシ低級アルコキシアルキル基、シアノ低級アルキル基、シアノ低級アルコキシアルキル基、カルボキシ低級アルキル基、カルボキシ低級アルコキシアルキル基、低級アルコキシカルボニル低級アルコキシアルキル基、カルバモイル低級アルキル基、カルバモイル低級アルコキシアルキル基、低級脂肪族アシルアミノ低級アルキル基、低級脂肪族アシルアミノ低級アルコキシアルキル基、低級アルキルスルホニルアミノ低級アルキル基、低級アルキルスルホニルアミノ低級アルコキシアルキル基、(N-ヒドロキシー-N-メチルカルバモイル)低級アルキル基、(N-ヒドロキシー-N-メチルカルバモイル)低級アルコキシアルキル基、(N-低級アルコキシ-N-メチルカルバモイル)低級アルキル基、(N-低級アルコキシ-

N-メチルカルバモイル) 低級アルコキシアルキル基又は R^4 を示すか、或いは、一緒になって、それらが結合する窒素原子を含めて、含窒素複素環基、又は置換基群 α より選択される基で1乃至3個置換された含窒素複素環基を示し、

mは、1乃至6の整数を示し、

Aは、メチレン基、カルボニル基又はスルホニル基を示し、

Bは、単結合、 C_1-C_4 アルキレン基又は C_2-C_4 アルケニレン基を示し、

Dは、酸素原子又はメチレン基を示し、

Eは、 C_1-C_4 アルキレン基又は C_2-C_4 アルケニレン基を示し、

nは、1乃至3の整数を示し、

置換基群 α は、ハロゲン原子、低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルキル基、ハロゲノ低級アルキル基、カルボキシ低級アルキル基、低級アルコキシ基、ヒドロキシ低級アルコキシ基、ヒドロキシ低級アルコキシアルキル基、低級アルコキシカルボニル基、カルボキシ基、水酸基、低級脂肪族アシル基、低級脂肪族アシルアミノ基、(N-ヒドロキシ-N-メチルカルバモイル) 低級アルキル基、(N-低級アルコキシ-N-メチルカルバモイル) 低級アルキル基、ヒドロキシ低級脂肪族アシルアミノ基、アミノ基、カルバモイル基、及び、シアノ基からなる置換基群を示す。]で表わされる化合物、又はその薬理上許容される塩に関する。

上記化合物のうち、好適な化合物は、

(2) R^1 が、アリール基、又は置換基群 α より選択される基で1乃至3個置換されたアリール基である化合物、

(3) R^1 が、フェニル、又は置換基群 α より選択される基で1乃至3個置換されたフェニルである化合物、

(4) R^1 が、フェニル；又はハロゲノ低級アルキル基、低級アルコキシ基及び水酸基からなる群より選択される基で1乃至3個置換されたフェニルである化合物、

(5) R^1 が、ハロゲノ低級アルキル基及び低級アルコキシ基からなる群より選択される基で1乃至3個置換されたフェニルである化合物、

(6) R^1 が、3, 5-ビス(トリフルオロメチル) フェニル又は3, 4, 5-

トリメトキシフェニルである化合物、

(7) R^2 が、置換基群 α より選択される基で1乃至3個置換されたアリール基である化合物、

(8) R^2 が、1又は2個のハロゲン原子置換されたフェニル基である化合物、

(9) R^2 が、3, 4-ジフルオロフェニル又は3, 4-ジクロロフェニルである化合物、

(10) Aが、メチレン基又はカルボニル基である化合物、

(11) Aが、カルボニル基である化合物、

(12) Bが、単結合又は C_1-C_4 アルキレン基である化合物、

(13) Bが、単結合である化合物、

(14) Dが、酸素原子又はメチレン基である化合物、

(15) Eが、 C_1-C_4 アルキレン基である化合物、

(16) Eが、エチレン又はトリメチレンである化合物、

(17) nが、1又は2である化合物、

(18) nが、2である化合物、

(19) R^3 が、 $-(CH_2)_m-CO-R^5$ である化合物、

(20) R^3 が、 $-CH_2-CO-N(R^a)R^b$ である化合物、

(21) R^a 及び R^b の一方が、水素原子、低級アルキル基、ヒドロキシ基又は低級アルコキシ基であり、他方が、ヒドロキシ低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルコキシアルキル基、カルボキシ低級アルキル基、カルボキシ低級アルコキシアルキル基、低級アルコキシカルボニル低級アルキル基又は低級アルコキシカルボニル低級アルコキシアルキル基を示すか、或いは、 R^a 及び R^b が一緒になって、それらが結合する窒素原子を含めて、含窒素複素環基、又は置換基群 α より選択される基で1乃至3個置換された含窒素複素環基を形成している化合物、及び

(22) $-N(R^a)R^b$ が、N-(3-ヒドロキシプロピル)-N-メチルアミノ、N-(4-ヒドロキシブチル)-N-メチルアミノ、N-(5-ヒドロキシペンチル)-N-メチルアミノ、N-(6-ヒドロキシヘキシル)-N-メチルアミノ、N-[2-(2-ヒドロキシエトキシ)エチル]-N-メチルアミノ、N-(2

ーヒドロキシエチル)ーNーメトキシアミノ、Nー(3ーカルボキシプロピル)ーNーメチルアミノ、2ー(3ーヒドロキシプロピル)ピロリジノ、4ーヒドロキシメチルピペリジノ、4ー(2ーヒドロキシエチル)ピペリジノ、4ー(3ーヒドロキシプロピル)ピペリジノ、4ー(2ーヒドロキシエトキシ)ピペリジノ、4ー(ヒドロキシアセタミド)ピペリジノ、4ー(2ーヒドロキシエトキシメチル)ピペリジノ又は4ー(2ーヒドロキシエチル)ピペラジノである化合物

或いはその薬理上許容される塩である。

本発明は、更に、上記(1)乃至(22)から選択されるいずれか1に記載された化合物又はその薬理上許容される塩を有効成分として含有する医薬組成物(特に、NK₁、NK₂及び/又はNK₃受容体が介在する疾患の治療若しくは予防するための医薬組成物；呼吸器疾患、アレルギー疾患及び/又は尿失禁を予防若しくは治療するための医薬組成物；並びに、喘息、気管支炎、慢性閉塞性肺疾患、鼻炎及び/又は尿失禁を予防若しくは治療するための医薬組成物)に関し、特に、上記(1)乃至(22)から選択されるいずれか1に記載された化合物又はその薬理上許容される塩を有効成分として含有する、呼吸器疾患(特に、喘息、気管支炎及び/又は慢性閉塞性肺疾患)を予防若しくは治療するための、経肺投与するための医薬組成物に関する。

本発明は、更に、医薬組成物(特に、NK₁、NK₂及び/又はNK₃受容体が介在する疾患の治療若しくは予防するための医薬組成物；呼吸器疾患、アレルギー疾患及び/又は尿失禁を予防若しくは治療するための医薬組成物；並びに、喘息、気管支炎、慢性閉塞性肺疾患、鼻炎及び/又は尿失禁を予防若しくは治療するための医薬組成物)を製造するための、上記(1)乃至(22)から選択されるいずれか1に記載された化合物又はその薬理上許容される塩の有効成分としての使用に関し、特に、呼吸器疾患(特に、喘息、気管支炎及び/又は慢性閉塞性肺疾患)を予防若しくは治療するための、経肺投与するための医薬組成物を製造するための、上記(1)乃至(22)から選択されるいずれか1に記載された化合物又はその薬理上許容さ

れる塩の有効成分としての使用に関する。

本発明は、更に、有効量の上記（１）乃至（２２）から選択されるいずれか１に記載された化合物又はその薬理上許容される塩を哺乳動物（特に、ヒト）に投与することにより、 NK_1 、 NK_2 及び／又は NK_3 受容体が介在する疾患（特に、呼吸器疾患、アレルギー疾患及び／又は尿失禁；並びに、喘息、気管支炎、慢性閉塞性肺疾患、鼻炎及び／又は尿失禁）を予防若しくは治療する方法に関し、特に、有効量の上記（１）乃至（２２）から選択されるいずれか１に記載された化合物又はその薬理上許容される塩を哺乳動物（特に、ヒト）に経肺投与することにより、呼吸器疾患（特に、喘息、気管支炎及び／又は慢性閉塞性肺疾患）を予防若しくは治療する方法に関する。

上記一般式（Ⅰ）において、

R^1 及び R^2 の定義における「アリール基」、及び「置換基群 α より選択される基で１乃至３個置換されたアリール基」のアリール基は、 C_6-C_{10} アリール基を意味し、好適には、フェニル、１-ナフチル又は２-ナフチルであり、特に好適にはフェニルである。

尚、上記「 C_6-C_{10} アリール基」は、 C_3-C_{10} シクロアルキル（好適には、 C_5-C_6 シクロアルキル）と縮環していてもよい

R^1 が「置換基群 α より選択される基で１乃至３個置換されたアリール基」である場合、それは、好適には、水酸基、メチル、エチル、メトキシ、エトキシ、ジフルオロメチル及びトリフルオロメチルから選択される１乃至３個の基で置換されたフェニル基であり、更に好適には、水酸基、メトキシ及びトリフルオロメチルから選択される１乃至３個の基で置換されたフェニル基であり、特に好適には、３，４，５-トリメトキシフェニル又は３，５-ビス（トリフルオロメチル）フェニルである。

R^2 が「置換基群 α より選択される基で１乃至３個置換されたアリール基」である場合、それは、好適には、フッ素原子、塩素原子、臭素原子及びヨウ素原子

から選択される1乃至3個の基で置換されたフェニルであり、更に好適には、フッ素原子及び塩素原子から選択される1又は2個の基で置換されたフェニル基であり、より更に好適には、3, 4-ジフルオロフェニル又は3, 4-ジクロロフェニルであり、特に好適には、3, 4-ジクロロフェニルである。

R¹及びR²の定義における「ヘテロアリール基」、及び「置換基群 α より選択される基で1乃至3個置換されたヘテロアリール基」のヘテロアリール基は、硫黄原子、酸素原子及び／又は窒素原子を1乃至3個含む5乃至7員ヘテロアリール基を意味し、例えば、フリル、チエニル、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、トリアゾリル、チアジアゾリル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル又はアゼピニル基であり得、好適には、フリル、チエニル、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル又はピラジニル基のような、硫黄原子、酸素原子及び／又は窒素原子を1若しくは2個含む5乃至6員ヘテロアリール基であり、更に好適には、ピリジル又はピリミジニル基である。

尚、上記「ヘテロアリール基」は、他の環式基〔例えば、C₆－C₁₀アリール（好適には、フェニル）又はC₃－C₁₀シクロアルキル（好適には、C₅－C₆シクロアルキル）〕と縮環していてもよく、そのような基は、例えば、インドリル、ベンゾフラニル、ベンゾチエニル、キノリル、イソキノリル、キナゾリニル、テトラヒドロキノリル又はテトラヒドロイソキノリル基であり得る。

R⁴及び置換基群 α の定義における「低級アルキル基」は、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、2-メチルブチル、ネオペンチル、1, 1-ジメチルプロピル、1-エチルプロピル、ヘキシル、イソヘキシル、3-メチルペンチル、2-メチルペンチル、1-メチルペンチル、3, 3-ジメチルブチル、2, 2-ジメチルブチル、1, 1-ジメチルブチル、1, 2-ジメチルブチル、1, 3-ジメチル

ルブチル、2, 3-ジメチルブチル又は2-エチルブチルのような直鎖若しくは分枝鎖 C_1-C_6 アルキル基を意味し、好適には、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、イソヘキシル又は3, 3-ジメチルブチルであり、好適には、メチル、エチル、プロピル又はイソプロピルである。

R^4 の定義における「シクロアルキル基」、及び「置換基群 α より選択される基で1乃至3個置換されたシクロアルキル基」のシクロアルキル基は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル又はシクロオクチルのような C_3-C_8 シクロアルキル基を意味し、好適には、 C_5-C_6 シクロアルキル基であり、更に好適にはシクロペンチル又はシクロヘキシルである。

R^4 の定義における「低級アルケニル基」は、直鎖若しくは分枝鎖 C_2-C_6 アルケニル基を意味し、好適には、ビニル又はアリルである。

R^4 の定義における「低級アルキニル基」は、直鎖若しくは分枝鎖 C_2-C_6 アルキニル基を意味し、好適には、アセチレニル又はプロパルギルである。

R^4 及び置換基群 α の定義における「ハロゲン低級アルキル基」は、前記「低級アルキル基」がハロゲン原子で置換された基を意味し、例えば、トリフルオロメチル、トリクロロメチル、ジフルオロメチル、ジクロロメチル、ジブromoメチル、フルオロメチル、2-フルオロエチル、2-クロロエチル、2-ブromoエチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、2, 2, 2-トリクロロエチル、3-クロロプロピル、4-フルオロブチル、6-ヨードヘキシル又は2, 2-ジブromoエチルであり得る。 R^4 としては、更に好適には、2-フルオロエチル、2-クロロエチル又は2-ブromoエチルである。置換基群 α としては、特に好適には、トリフルオロメチルである。

R^4 及び置換基群 α の定義における「ヒドロキシ低級アルキル基」は、前記「低級アルキル基」がヒドロキシ基で置換された基を意味し、例えば、ヒドロキシメチル、2-ヒドロキシエチル、2, 3-ジヒドロキシプロピル、3-ヒドロキシプロピル、3, 4-ジヒドロキシブチル又は4-ヒドロキシブチルであり得、好適には、ヒドロキシメチル、2-ヒドロキシエチル、3-ヒドロキシプロピル又は4-ヒド

ロキシブチルであり、更に好適には、ヒドロキシメチル又は2-ヒドロキシエチルである。

R^a 、 R^b 及び置換基群 α の定義における「低級アルコキシ基」； R^4 の定義における「低級アルコキシアルキル基」及び「低級アルコキシカルボニルアルキル基」の低級アルコキシ部分；並びに置換基群 α の定義における「低級アルコキシカルボニル基」の低級アルコキシ部分は、前記「低級アルキル基」が酸素原子に結合した基を示し、例えば、メトキシ、エトキシ、*n*-プロポキシ、イソプロポキシ、*n*-ブトキシ、イソブトキシ、*s*-ブトキシ、*tert*-ブトキシ、*n*-ペントキシ、イソペントキシ、2-メチルブトキシ、ネオペントキシ、*n*-ヘキシルオキシ、4-メチルペントキシ、3-メチルペントキシ、2-メチルペントキシ、3, 3-ジメチルブトキシ、2, 2-ジメチルブトキシ、1, 1-ジメチルブトキシ、1, 2-ジメチルブトキシ、1, 3-ジメチルブトキシ又は2, 3-ジメチルブトキシのような C_1-C_6 アルコキシ基であり得、好適には、 C_1-C_6 アルコキシ基であり、更に好適には、メトキシ又はエトキシである。

R^4 の定義における「低級アルコキシアルキル基」は、前記「低級アルキル基」が前記「低級アルコキシ基」で置換された基を示し、好適には、メトキシメチル、2-メトキシエチル、3-メトキシプロピル、エトキシメチル、2-エトキシエチル又はプロポキシメチルのような C_1-C_4 アルコキシアルキル基であり、更に好適には、メトキシメチル、2-メトキシエチル、エトキシメチル又は2-エトキシエチルであり、より更に好適には、メトキシメチル、2-メトキシエチル又は2-エトキシエチルである。

置換基群 α の定義における「低級脂肪族アシル基」； R^4 の定義における「低級脂肪族アシルオキシアルキル基」の低級脂肪族アシル部分； R^a 及び R^b の定義における「低級脂肪族アシルアミノ低級アルキル基」及び「低級脂肪族アシルアミノ低級アルコキシアルキル基」の低級脂肪族アシル部分、及び置換基群 α の定義における「低級脂肪族アシルアミノ基」の低級脂肪族アシル部分は、 C_1-C_6 脂肪族アシル基を示し、例えば、ホルミル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、ペンタノイル、ピバロイル、バレリル又はイソバレリルであり得、好適には、ホル

ミル、アセチル又はプロピオニルであり、特に好適には、アセチルである。

R⁴の定義における「低級脂肪族アシルオキシアルキル基」は、前記「低級アルキル基」がC₁－C₆脂肪族アシルオキシ（例えば、ホルミルオキシ、アセチルオキシ、プロピオニルオキシ、ブチリルオキシ、イソブチリルオキシ、ペンタノイルオキシ、ピバロイルオキシ、バレリルオキシ又はイソバレリルオキシ等）で置換された基を示し、好適には、C₂－C₆脂肪族アシルオキシアルキル基であり、更に好適には、ホルミルオキシメチル、2－ホルミルオキシエチル、アセチルオキシメチル、2－アセチルオキシエチル、3－アセチルオキシプロピル又はプロピオニルオキシメチルであり、より更に好適には、アセチルオキシメチル、2－アセチルオキシエチル又は3－アセチルオキシプロピルであり、特に好適には、アセチルオキシメチルである。

置換基群αの定義における「低級アルコキシカルボニル基」、R⁴の定義における「低級アルコキシカルボニルアルキル基」の低級アルコキシカルボニル部分、並びに、R^a及びR^bの定義における「低級アルコキシカルボニル低級アルコキシアルキル基」の低級アルコキシカルボニル部分は、前記「低級アルコキシ基」がカルボニルに結合した基を示し、好適には、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、s－ブトキシカルボニル、tert－ブトキシカルボニル又はイソブトキシカルボニルのようなC₂－C₅アルコキシカルボニル基である。

R⁴の定義における「低級アルコキシカルボニルアルキル基」は、前記「低級アルキル基」が前記「低級アルコキシカルボニル基」で置換された基を示し、好適には、C₃－C₉アルコキシカルボニルアルキル基であり、更に好適には、メトキシカルボニルメチル、2－メトキシカルボニルエチル、3－メトキシカルボニルプロピル、エトキシカルボニルメチル、2－エトキシカルボニルエチル、3－エトキシカルボニルプロピル、プロポキシカルボニルメチル、2－プロポキシカルボニルエチル又は3－プロポキシカルボニルプロピルのようなC₃－C₇アルコキシカルボニルアルキル基であり、より更に好適には、エトキシで置換されたC₁－C₄アルキル基であり、特に好適には、エトキシカルボニルメチル、2－エトキシカルボニルエ

チル又は3-エトキシカルボニルプロピルである。

R^a、R^b及び置換基群 α の定義における、「ヒドロキシ低級アルコキシ基」は、前記「低級アルコキシ基」がヒドロキシ基で置換された基を意味し、例えば、ヒドロキシメトキシ、2-ヒドロキシエトキシ、2, 3-ジヒドロキシプロポキシ、3-ヒドロキシプロポキシ、3, 4-ジヒドロキシブトキシ又は4-ヒドロキシブトキシであり得、好適には、ヒドロキシメトキシ、2-ヒドロキシエトキシ、3-ヒドロキシプロポキシ又は4-ヒドロキシブトキシであり、更に好適には、2-ヒドロキシエトキシ又は3-ヒドロキシプロポキシである。

R^a、R^b及び置換基群 α の定義における「ヒドロキシ低級アルコキシアルキル基」は、前記「低級アルコキシアルキル基」がヒドロキシ基で置換された基を示し、好適には、C₃-C₉ヒドロキシアルコキシアルキル基であり、更に好適には、ヒドロキシメトキシメチル、2-(ヒドロキシメトキシ)エチル、3-(ヒドロキシメトキシ)プロピル、2-ヒドロキシエトキシメチル、2-(2-ヒドロキシエトキシ)エチル、3-(2-ヒドロキシエトキシ)プロピル、3-ヒドロキシプロポキシメチル、2-(3-ヒドロキシプロポキシ)エチル又は3-(3-ヒドロキシプロポキシ)プロピルのようなC₃-C₇アルコキシアルキル基であり、より更に好適には、2-ヒドロキシエトキシで置換されたC₁-C₄アルキル基であり、特に好適には、2-ヒドロキシエトキシメチル、2-(2-ヒドロキシエトキシ)エチル又は3-(2-ヒドロキシエトキシ)プロピルであり、最も好適には、2-(2-ヒドロキシエトキシ)エチルである。

R^a及びR^bの定義における「低級アルコキシ低級アルコキシアルキル基」は、前記「低級アルコキシアルキル基」が低級アルコキシ基で置換された基を示し、好適には、C₁-C₄アルコキシ-C₃-C₉アルコキシアルキル基であり、更に好適には、C₁-C₂アルコキシ-C₃-C₄アルコキシアルキル基であり、特に好適には、2-メトキシエトキシメチル又は2-(2-メトキシエトキシ)エチルであり、最も好適には、2-(2-メトキシエトキシ)エチルである。

R^a及びR^bの定義における「シアノ低級アルキル基」は、前記「低級アルキル基」がシアノ基で置換された基を意味し、例えば、シアノメチル、2-シアノエチル、

3-シアノプロピル又は4-シアノブチルであり得、好適には、2-シアノエチル又は3-シアノプロピルである。

R^a及びR^bの定義における「シアノ低級アルコキシアルキル基」は、前記「低級アルコキシアルキル基」がシアノ基で置換された基を示し、好適には、シアノ-C₃-C₉アルコキシアルキル基であり、更に好適には、シアノ-C₃-C₄アルコキシアルキル基であり、特に好適には、2-シアノエトキシメチル又は2-(2-シアノエトキシ)エチルであり、最も好適には、2-(2-シアノエトキシ)エチルである。

R^a、R^b及び置換基群αの定義における「カルボキシ低級アルキル基」は、前記「低級アルキル基」がカルボキシ基で置換された基を意味し、例えば、カルボキシメチル、2-カルボキシエチル、3-カルボキシプロピル又は4-カルボキシブチルであり得、好適には、2-カルボキシエチル又は3-カルボキシプロピルである。

R^a及びR^bの定義における「カルボキシ低級アルコキシアルキル基」は、前記「低級アルコキシアルキル基」がカルボキシ基で置換された基を示し、好適には、カルボキシ-C₃-C₉アルコキシアルキル基であり、更に好適には、カルボキシ-C₃-C₄アルコキシアルキル基であり、特に好適には、2-カルボキシエトキシメチル又は2-(2-カルボキシエトキシ)エチルであり、最も好適には、2-(2-カルボキシエトキシ)エチルである。

R^a及びR^bの定義における「低級アルコキシカルボニル低級アルコキシアルキル基」は、前記「低級アルコキシアルキル基」が低級アルコキシカルボニル基で置換された基を示し、好適には、メトキシカルボニル-C₃-C₉アルコキシアルキル基であり、更に好適には、メトキシカルボニル-C₃-C₄アルコキシアルキル基であり、特に好適には、2-メトキシカルボニルエトキシメチル又は2-(2-メトキシカルボニルエトキシ)エチルであり、最も好適には、2-(2-メトキシカルボニルエトキシ)エチルである。

R^a及びR^bの定義における「カルバモイル低級アルキル基」は、前記「低級アルキル基」がカルバモイル基で置換された基を意味し、例えば、カルバモイルメチル、2-カルバモイルエチル、3-カルバモイルプロピル又は4-カルバモイルブチル

であり得、好適には、2-カルバモイルエチル又は3-カルバモイルプロピルである。

R^a 及び R^b の定義における「カルバモイル低級アルコキシアルキル基」は、前記「低級アルコキシアルキル基」がカルバモイル基で置換された基を示し、好適には、カルバモイル- C_3-C_9 アルコキシアルキル基であり、更に好適には、カルバモイル- C_3-C_4 アルコキシアルキル基であり、特に好適には、2-カルバモイルエトキシメチル又は2-(2-カルバモイルエトキシ)エチルであり、最も好適には、2-(2-カルバモイルエトキシ)エチルである。

置換基群 α の定義における「低級脂肪族アシルアミノ基」、並びに、 R^a 及び R^b の定義における「低級脂肪族アシルアミノ低級アルキル基」及び「低級脂肪族アシルアミノ低級アルコキシアルキル基」の低級脂肪族アシルアミノ部分は、前記「低級脂肪族アシル基」で置換されたアミノ基を示し、例えば、ホルミルアミノ、アセチルアミノ、プロピオニルアミノ、ブチリルアミノ、イソブチリルアミノ、ペンタノイルアミノ、ピバロイルアミノ、バレリルアミノ又はイソバレリルアミノであり得、好適には、ホルミルアミノ、アセチルアミノ又はプロピオニルアミノであり、特に好適には、アセチルアミノである。

R^a 及び R^b の定義における「低級脂肪族アシルアミノ低級アルキル基」は、前記「低級アルキル基」が前記「低級脂肪族アシルアミノ基」で置換された基を示し、特に好適には、アセチルアミノで置換された C_1-C_4 アルキル基であり、最も好適には、2-アセチルアミノエチル、3-アセチルアミノプロピル又は4-アセチルアミノブチルである。

R^a 及び R^b の定義における「低級脂肪族アシルアミノ低級アルコキシアルキル基」は、前記「低級アルコキシアルキル基」が低級脂肪族アシルアミノ基で置換された基を示し、好適には、アセチルアミノ- C_3-C_9 アルコキシアルキル基であり、更に好適には、アセチルアミノ- C_3-C_4 アルコキシアルキル基であり、特に好適には、2-アセチルアミノエトキシメチル又は2-(2-アセチルアミノエトキシ)エチルであり、最も好適には、2-(2-アセチルアミノエトキシ)エチルである。

R^a 及び R^b の定義における「低級アルキルスルホニルアミノ低級アルキル基」は、

好適には、 C_1-C_2 アルキル- $SO_2NH-C_1-C_4$ アルキル基であり、更に好適には、メチルスルホニルアミノで置換された C_1-C_4 アルキル基であり、最も好適には、2-メチルスルホニルアミノエチル、3-メチルスルホニルアミノプロピル又は4-メチルスルホニルアミノブチルである。

R^a 及び R^b の定義における「低級アルキルスルホニルアミノ低級アルコキシアルキル基」は、好適には、 C_1-C_2 アルキル- $SO_2NH-C_3-C_9$ アルコキシアルキル基であり、更に好適には、メチルスルホニルアミノ- C_3-C_4 アルコキシアルキル基であり、特に好適には、2-メチルスルホニルアミノエトキシメチル又は2-(2-メチルスルホニルアミノエトキシ)エチルであり、最も好適には、2-(2-メチルスルホニルアミノエトキシ)エチルである。

R^a 、 R^b 及び置換基群 α の定義における「(N-ヒドロキシ-N-メチルカルバモイル)低級アルキル基」は、好適には、N-ヒドロキシ-N-メチルカルバモイルで置換された C_1-C_4 アルキル基であり、最も好適には、2-(N-ヒドロキシ-N-メチルカルバモイル)エチル、3-(N-ヒドロキシ-N-メチルカルバモイル)プロピル又は4-(N-ヒドロキシ-N-メチルカルバモイル)ブチルである。

R^a 及び R^b の定義における「(N-ヒドロキシ-N-メチルカルバモイル)低級アルコキシアルキル基」は、好適には、N-ヒドロキシ-N-メチルカルバモイルで置換された C_3-C_9 アルコキシアルキル基であり、更に好適には、N-ヒドロキシ-N-メチルカルバモイルで置換された C_3-C_4 アルコキシアルキル基であり、特に好適には、2-(N-ヒドロキシ-N-メチルカルバモイル)エトキシメチル又は2-[2-(N-ヒドロキシ-N-メチルカルバモイル)エトキシ]エチルであり、最も好適には、2-[2-(N-ヒドロキシ-N-メチルカルバモイル)エトキシ]エチルである。

R^a 、 R^b 及び置換基群 α の定義における「(N-低級アルコキシ-N-メチルカルバモイル)低級アルキル基」は、好適には、N-(C_1-C_2 アルコキシ)-N-メチルカルバモイル- C_1-C_4 アルキル基であり、更に好適には、N-メトキシ-N-メチルカルバモイルで置換された C_1-C_4 アルキル基であり、最も好適には、

2- (N-メトキシ-N-メチルカルバモイル) エチル、3- (N-メトキシ-N-メチルカルバモイル) プロピル又は4- (N-メトキシ-N-メチルカルバモイル) ブチルである。

R^a及びR^bの定義における「(N-低級アルコキシ-N-メチルカルバモイル) 低級アルコキシアルキル基」は、好適には、N- (C₁-C₃アルコキシ) -N-メチルカルバモイル-C₃-C₉アルコキシアルキル基であり、更に好適には、N-メトキシ-N-メチルカルバモイルで置換されたC₃-C₄アルコキシアルキル基であり、特に好適には、2- (N-メトキシ-N-メチルカルバモイル) エトキシメチル又は2- [2- (N-メトキシ-N-メチルカルバモイル) エトキシ] エチルであり、最も好適には、2- [2- (N-メトキシ-N-メチルカルバモイル) エトキシ] エチルである。

R^a及びR^bが一緒になって、それらが結合する窒素原子を含めて、形成する「含窒素複素環基」及び「置換基群αより選択される基で1乃至3個置換された含窒素複素環基」の含窒素複素環基は、窒素原子を少なくとも1個含み、酸素原子又は硫黄原子を含んでいてもよい4乃至7員複素環基であり、好適には、窒素原子を少なくとも1個含み、酸素原子又は硫黄原子を含んでいてもよい4乃至6員複素環基であり、更に好適には、アゼチジノ、ピロリジノ、イミダゾリジノ、1-ピラゾリジニル、ピペリジノ、4-オキソピペリジノ、ピペラジノ、3-オキソピペラジノ、モルホリノ又はチオモルホリノであり、特に好適には、アゼチジノ、ピロリジノ、ピペリジノ、4-オキソピペリジノ、ピペラジノ、3-オキソピペラジノ、モルホリノ又はチオモルホリノであり、最も好適には、ピロリジノ、ピペリジノ又はピペラジノである。

R^a及びR^bが一緒になって、それらが結合する窒素原子を含めて、「置換基群αより選択される基で1乃至3個置換された含窒素複素環基」を形成する場合、当該基は、好適には、置換基群αより選択される1個の基で置換された含窒素複素環基であり、更に好適には、ヒドロキシ低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルコキシ基、ヒドロキシ低級アルコキシ低級アルキル基、低級脂肪族アシル基、ヒドロキシ低級

脂肪族アシルアミノ基、水酸基又はカルバモイル基で置換された含窒素複素環基であり、最も好適には、ヒドロキシ低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルコキシ基、ヒドロキシ低級アルコキシ低級アルキル基、低級脂肪族アシル基、ヒドロキシ低級脂肪族アシルアミノ基又は水酸基で置換されたピロリジノ、ピペリジノ若しくはピペラジノである。

B及びEの定義における「 C_1-C_4 アルキレン基」は、例えば、メチレン、メチルメチレン、エチレン、プロピレン、トリメチレン、テトラメチレン、1-メチルトリメチレン、2-メチルトリメチレン又は3-メチルトリメチレンであり得、好適には、 C_1-C_3 アルキレンである。Bは、特に好適には、メチレンである。Eは、特に好適には、エチレン又はトリメチレンであり、最も好適には、エチレンである。

B及びEの定義における「 C_2-C_4 アルケニレン基」は、例えば、エテニレン、2-プロペニレン、1-メチル-2-プロペニレン、2-メチル-2-プロペニレン、2-エチル-2-プロペニレン又は2-ブテニレンであり得、好適には、エテニレン、2-プロペニレン又は3-ブテニレンであり、更に好適には、エテニレン又は2-プロペニレンである。

置換基群 α の定義における「ハロゲン原子」は、フッ素原子、塩素原子、臭素原子又はヨウ素原子であり、好適には、弗素原子又は塩素原子である。

置換基群 α の定義における「ヒドロキシ低級脂肪族アシルアミノ基」は、前記「低級脂肪族アシルアミノ基」がヒドロキシ基で置換された基を意味し、例えば、ヒドロキシアセチルアミノ、3-ヒドロキシプロピオニルアミノ、4-ヒドロキシブチリルアミノ又は3-ヒドロキシイソブチリルアミノであり得、好適には、ヒドロキシアセチルアミノ又は3-ヒドロキシプロピオニルアミノであり、特に好適には、ヒドロキシアセチルアミノである。

「その薬理上許容される塩」とは、本発明の化合物(I)は、アミノ基のような塩基性の官能基を有する場合には酸と反応させることにより、又、カルボキシル基のような酸性の官能基を有する場合には塩基と反応させることにより、塩にすることができるので、その塩を示す。

塩基性の官能基に基づく塩は、例えば、塩酸塩、臭化水素酸塩若しくは沃化水素酸塩のようなハロゲン化水素酸塩、硝酸塩、過塩素酸塩、硫酸塩又は燐酸塩等の無機酸塩；メタンスルホン酸塩、トリフルオロメタンスルホン酸塩若しくはエタンスルホン酸塩のような低級アルカンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩若しくはp-トルエンスルホン酸塩のようなアリアルスルホン酸塩又は酢酸塩、りんご酸塩、フマル酸塩、コハク酸塩、クエン酸塩、アスコルビン酸塩、酒石酸塩、蔞酸塩若しくはマレイン酸塩のようなカルボン酸塩等の有機酸塩；或いは、グリシン塩、リジン塩、アルギニン塩、オルニチン塩、グルタミン酸塩又はアスパラギン酸塩のようなアミノ酸塩であり得る。

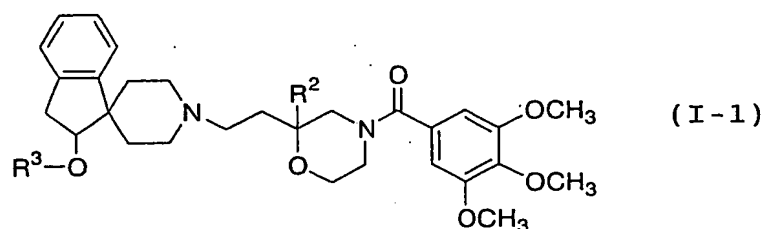
酸性の官能基に基づく塩は、例えば、ナトリウム塩、カリウム塩若しくはリチウム塩のようなアルカリ金属塩、カルシウム塩若しくはマグネシウム塩のようなアルカリ土類金属塩、アルミニウム塩、又は鉄塩等の金属塩；アンモニウム塩；t-オクチルアミン塩、ジベンジルアミン塩、モルホリン塩、グルコサミン塩、フェニルグリシンアルキルエステル塩、エチレンジアミン塩、N-メチルグルカミン塩、グアニジン塩、ジエチルアミン塩、トリエチルアミン塩、ジシクロヘキシルアミン塩、N, N'-ジベンジリエチレンジアミン塩、クロロプロカイン塩、プロカイン塩、ジエタノールアミン塩、N-ベンジルフェネチルアミン塩、ピペラジン塩、テトラメチルアンモニウム塩又はトリス（ヒドロキシメチル）アミノメタン塩のような有機アミン塩；或いは、グリシン塩、リジン塩、アルギニン塩、オルニチン塩、グルタミン酸塩又はアスパラギン酸塩のようなアミノ酸塩であり得る。

本発明の一般式（I）を有する化合物又はその薬理上許容される塩は、大気中に放置したり、又は、再結晶をすることにより、水分を吸収し、吸着水が付いたり、水和物となる場合があり、そのような水和物も本発明に包含される。

本発明の一般式（I）を有する化合物には、分子内の不斉中心に基づく光学異性体が存在する場合がある。本発明の化合物においては、これらの異性体およびこれらの異性体の混合物がすべて単一の式、即ち一般式（I）で示されている。従って、本発明はこれらの異性体およびこれらの異性体の任意の割合の混合物をもすべて含む。

本発明の一般式（I）を有する化合物の具体例としては、例えば、下記例示化合物表1及び例示化合物表2に記載の化合物を挙げるができる。

下記例示化合物表中、「Ac」はアセチルを示し、「Me」はメチルを示し、「Et」はエチルを示し、「Pr」はプロピルを示し、「iPr」はイソプロピルを示し、「Bu」はブチルを示し、「iBu」はイソブチルを示し、「Pn」はペンチルを示し、「iPn」はイソペンチルを示し、「tBu」は tert-ブチルを示し、「cPr」はシクロプロピルを示し、「cBu」はシクロブチルを示し、「cPn」はシクロペンチルを示し、「cHx」はシクロヘキシルを示し、「Mor」はモルホリノを示し、「Pip」はピペリジノを示し、（例えば、「4-(H₂NCO)-Pip」は4-アミノカルボニルピペラジノを示し、）「Pipr」はピペラジノを示し、「Aze」はアゼチジニノを示し、「Pyrr」はピロリジノを示す。



[化合物表1]

| 化合物番号 | R ² | R ³ |
|-------|----------------|-----------------------------|
| 1-1 | 3,4-diF-Ph | Me-CO-O-CH ₂ -CO |
| 1-2 | 3,4-diF-Ph | Me-CO |
| 1-3 | 3,4-diF-Ph | Et-CO |
| 1-4 | 3,4-diF-Ph | Pr-CO |
| 1-5 | 3,4-diF-Ph | iPr-CO |
| 1-6 | 3,4-diF-Ph | Bu-CO |
| 1-7 | 3,4-diF-Ph | iBu-CO |
| 1-8 | 3,4-diF-Ph | Pn-CO |
| 1-9 | 3,4-diF-Ph | iPn-CO |
| 1-10 | 3,4-diF-Ph | tBu-CH ₂ -CO |
| 1-11 | 3,4-diF-Ph | cPr-CO |
| 1-12 | 3,4-diF-Ph | cBu-CO |
| 1-13 | 3,4-diF-Ph | cPn-CO |
| 1-14 | 3,4-diF-Ph | cHx-CO |

| | | |
|------|------------|--|
| 1-15 | 3,4-diF-Ph | MeO-CH ₂ -CO |
| 1-16 | 3,4-diF-Ph | Mor-CH ₂ -CO |
| 1-17 | 3,4-diF-Ph | Mor-(CH ₂) ₂ -CO |
| 1-18 | 3,4-diF-Ph | Mor-(CH ₂) ₃ -CO |
| 1-19 | 3,4-diF-Ph | Pip-CH ₂ -CO |
| 1-20 | 3,4-diF-Ph | Pip-(CH ₂) ₂ -CO |
| 1-21 | 3,4-diF-Ph | Pip-(CH ₂) ₃ -CO |
| 1-22 | 3,4-diF-Ph | Pipr-CH ₂ -CO |
| 1-23 | 3,4-diF-Ph | Pipr-(CH ₂) ₂ -CO |
| 1-24 | 3,4-diF-Ph | Pipr-(CH ₂) ₃ -CO |
| 1-25 | 3,4-diF-Ph | EtO-CO |
| 1-26 | 3,4-diF-Ph | MeO-(CH ₂) ₂ -O-CO |
| 1-27 | 3,4-diF-Ph | F-(CH ₂) ₂ -O-CO |
| 1-28 | 3,4-diF-Ph | Propargyl-O-CO |
| 1-29 | 3,4-diF-Ph | EtO-CO-CH ₂ -NH-CO |
| 1-30 | 3,4-diF-Ph | EtO-CO-(CH ₂) ₂ -NH-CO |
| 1-31 | 3,4-diF-Ph | EtO-CO-(CH ₂) ₃ -NH-CO |
| 1-32 | 3,4-diF-Ph | Et-NH-CO |
| 1-33 | 3,4-diF-Ph | HO-(CH ₂) ₂ -N(Me)-CH ₂ -CO |
| 1-34 | 3,4-diF-Ph | EtO-(CH ₂) ₂ -NH-CH ₂ -CO |
| 1-35 | 3,4-diF-Ph | Me-NH-CH ₂ -CO |
| 1-36 | 3,4-diF-Ph | Et-NH-CH ₂ -CO |
| 1-37 | 3,4-diF-Ph | Pr-NH-CH ₂ -CO |
| 1-38 | 3,4-diF-Ph | iPr-NH-CH ₂ -CO |
| 1-39 | 3,4-diF-Ph | (Me) ₂ N-CH ₂ -CO |
| 1-40 | 3,4-diF-Ph | (Et) ₂ N-CH ₂ -CO |
| 1-41 | 3,4-diF-Ph | (Pr) ₂ N-CH ₂ -CO |
| 1-42 | 3,4-diF-Ph | (iPr) ₂ N-CH ₂ -CO |
| 1-43 | 3,4-diF-Ph | (MeO-CH ₂) ₂ N-CH ₂ -CO |
| 1-44 | 3,4-diF-Ph | (MeO-CH ₂ -CH ₂) ₂ N-CH ₂ -CO |
| 1-45 | 3,4-diF-Ph | Aze-CH ₂ -CO |
| 1-46 | 3,4-diF-Ph | Pyrr-CH ₂ -CO |
| 1-47 | 3,4-diF-Ph | Pip-CH ₂ -CO |
| 1-48 | 3,4-diF-Ph | 4-(H ₂ NCO)-Pip-CH ₂ -CO |
| 1-49 | 3,4-diF-Ph | 4-(HO-CH ₂)-Pip-CH ₂ -CO |

| | | |
|------|------------|---|
| 1-50 | 3,4-diF-Ph | 4-(HO-CH ₂ -CH ₂)-Pip-CH ₂ -CO |
| 1-51 | 3,4-diF-Ph | HO-CO-CH ₂ |
| 1-52 | 3,4-diF-Ph | MeO-CO-CH ₂ |
| 1-53 | 3,4-diF-Ph | EtO-CO-CH ₂ |
| 1-54 | 3,4-diF-Ph | H ₂ N-CO-CH ₂ |
| 1-55 | 3,4-diF-Ph | (Me) ₂ N-CO-CH ₂ |
| 1-56 | 3,4-diF-Ph | (Et) ₂ N-CO-CH ₂ |
| 1-57 | 3,4-diF-Ph | (HO-CH ₂ -CH ₂) ₂ N-CO-CH ₂ |
| 1-58 | 3,4-diF-Ph | HO-CH ₂ -CH ₂ -NH-CO-CH ₂ |
| 1-59 | 3,4-diF-Ph | HO-CH ₂ -CH ₂ -N(Me)-CO-CH ₂ |
| 1-60 | 3,4-diF-Ph | Mor-CO-CH ₂ |
| 1-61 | 3,4-diF-Ph | Pip-CO-CH ₂ |
| 1-62 | 3,4-diF-Ph | Pipr-CO-CH ₂ |
| 1-63 | 3,4-diF-Ph | HO-(CH ₂) ₂ |
| 1-64 | 3,4-diF-Ph | H ₂ N-(CH ₂) ₂ |
| 1-65 | 3,4-diF-Ph | (Me) ₂ N-(CH ₂) ₂ |
| 1-66 | 3,4-diF-Ph | (Et) ₂ N-(CH ₂) ₂ |
| 1-67 | 3,4-diF-Ph | (HO-CH ₂ -CH ₂) ₂ N-(CH ₂) ₂ |
| 1-68 | 3,4-diF-Ph | HO-CH ₂ -CH ₂ -NH-(CH ₂) ₂ |
| 1-69 | 3,4-diF-Ph | HO-CH ₂ -CH ₂ -N(Me)-(CH ₂) ₂ |
| 1-70 | 3,4-diF-Ph | Mor-(CH ₂) ₂ |
| 1-71 | 3,4-diF-Ph | Pip-(CH ₂) ₂ |
| 1-72 | 3,4-diF-Ph | Pipr-(CH ₂) ₂ |
| 1-73 | 3,4-diF-Ph | H ₂ N-CO-NH-CO |
| 1-74 | 3,4-diF-Ph | (Me) ₂ N-CO-NH-CO |
| 1-75 | 3,4-diF-Ph | (Et) ₂ N-CO-NH-CO |
| 1-76 | 3,4-diF-Ph | (HO-CH ₂ -CH ₂) ₂ N-CO-NH-CO |
| 1-77 | 3,4-diF-Ph | HO-CH ₂ -CH ₂ -NH-CO-NH-CO |
| 1-78 | 3,4-diF-Ph | HO-CH ₂ -CH ₂ -N(Me)-CO-NH-CO |
| 1-79 | 3,4-diF-Ph | Mor-CO-NH-CO |
| 1-80 | 3,4-diF-Ph | Pip-CO-NH-CO |
| 1-81 | 3,4-diF-Ph | Pipr-CO-NH-CO |
| 1-82 | 3,4-diF-Ph | H ₂ N-SO ₂ -NH-CO |
| 1-83 | 3,4-diF-Ph | (Me) ₂ N-SO ₂ -NH-CO |
| 1-84 | 3,4-diF-Ph | (Et) ₂ N-SO ₂ -NH-CO |

| | | |
|-------|-------------|--|
| 1-85 | 3,4-diF-Ph | (HO-CH ₂ -CH ₂) ₂ N-SO ₂ -NH-CO |
| 1-86 | 3,4-diF-Ph | HO-CH ₂ -CH ₂ -NH-SO ₂ -NH-CO |
| 1-87 | 3,4-diF-Ph | HO-CH ₂ -CH ₂ -N(Me)-SO ₂ -NH-CO |
| 1-88 | 3,4-diF-Ph | Mor-SO ₂ -NH-CO |
| 1-89 | 3,4-diF-Ph | Pip-SO ₂ -NH-CO |
| 1-90 | 3,4-diF-Ph | Pipr-SO ₂ -NH-CO |
| 1-91 | 3,4-diF-Ph | Mor-CH ₂ -CO-NH-CO |
| 1-92 | 3,4-diF-Ph | Pip-CH ₂ -CO-NH-CO |
| 1-93 | 3,4-diF-Ph | Pipr-CH ₂ -CO-NH-CO |
| 1-94 | 3,4-diF-Ph | H ₂ N-CO |
| 1-95 | 3,4-diF-Ph | MeO-(CH ₂) ₂ -O-CH ₂ |
| 1-96 | 3,4-diF-Ph | MeO-CH ₂ |
| 1-97 | 3,4-diCl-Ph | Me-CO-O-CH ₂ -CO |
| 1-98 | 3,4-diCl-Ph | Me-CO |
| 1-99 | 3,4-diCl-Ph | Et-CO |
| 1-100 | 3,4-diCl-Ph | Pr-CO |
| 1-101 | 3,4-diCl-Ph | iPr-CO |
| 1-102 | 3,4-diCl-Ph | Bu-CO |
| 1-103 | 3,4-diCl-Ph | iBu-CO |
| 1-104 | 3,4-diCl-Ph | Pn-CO |
| 1-105 | 3,4-diCl-Ph | iPn-CO |
| 1-106 | 3,4-diCl-Ph | tBu-CH ₂ -CO |
| 1-107 | 3,4-diCl-Ph | cPr-CO |
| 1-108 | 3,4-diCl-Ph | cBu-CO |
| 1-109 | 3,4-diCl-Ph | cPn-CO |
| 1-110 | 3,4-diCl-Ph | cHx-CO |
| 1-111 | 3,4-diCl-Ph | MeO-CH ₂ -CO |
| 1-112 | 3,4-diCl-Ph | Mor-CH ₂ -CO |
| 1-113 | 3,4-diCl-Ph | Mor-(CH ₂) ₂ -CO |
| 1-114 | 3,4-diCl-Ph | Mor-(CH ₂) ₃ -CO |
| 1-115 | 3,4-diCl-Ph | Pip-CH ₂ -CO |
| 1-116 | 3,4-diCl-Ph | Pip-(CH ₂) ₂ -CO |
| 1-117 | 3,4-diCl-Ph | Pip-(CH ₂) ₃ -CO |
| 1-118 | 3,4-diCl-Ph | Pipr-CH ₂ -CO |
| 1-119 | 3,4-diCl-Ph | Pipr-(CH ₂) ₂ -CO |

| | | |
|-------|-------------|--|
| 1-120 | 3,4-diCl-Ph | Pipr-(CH ₂) ₃ -CO |
| 1-121 | 3,4-diCl-Ph | EtO-CO |
| 1-122 | 3,4-diCl-Ph | MeO-(CH ₂) ₂ -O-CO |
| 1-123 | 3,4-diCl-Ph | F-(CH ₂) ₂ -O-CO |
| 1-124 | 3,4-diCl-Ph | Propargyl-O-CO |
| 1-125 | 3,4-diCl-Ph | EtO-CO-CH ₂ -NH-CO |
| 1-126 | 3,4-diCl-Ph | EtO-CO-(CH ₂) ₂ -NH-CO |
| 1-127 | 3,4-diCl-Ph | EtO-CO-(CH ₂) ₃ -NH-CO |
| 1-128 | 3,4-diCl-Ph | Et-NH-CO |
| 1-129 | 3,4-diCl-Ph | HO-(CH ₂) ₂ -N(Me)-CH ₂ -CO |
| 1-130 | 3,4-diCl-Ph | EtO-(CH ₂) ₂ -NH-CH ₂ -CO |
| 1-131 | 3,4-diCl-Ph | Me-NH-CH ₂ -CO |
| 1-132 | 3,4-diCl-Ph | Et-NH-CH ₂ -CO |
| 1-133 | 3,4-diCl-Ph | Pr-NH-CH ₂ -CO |
| 1-134 | 3,4-diCl-Ph | iPr-NH-CH ₂ -CO |
| 1-135 | 3,4-diCl-Ph | (Me) ₂ N-CH ₂ -CO |
| 1-136 | 3,4-diCl-Ph | (Et) ₂ N-CH ₂ -CO |
| 1-137 | 3,4-diCl-Ph | (Pr) ₂ N-CH ₂ -CO |
| 1-138 | 3,4-diCl-Ph | (iPr) ₂ N-CH ₂ -CO |
| 1-139 | 3,4-diCl-Ph | (MeO-CH ₂) ₂ N-CH ₂ -CO |
| 1-140 | 3,4-diCl-Ph | (MeO-CH ₂ -CH ₂) ₂ N-CH ₂ -CO |
| 1-141 | 3,4-diCl-Ph | Aze-CH ₂ -CO |
| 1-142 | 3,4-diCl-Ph | Pyrr-CH ₂ -CO |
| 1-143 | 3,4-diCl-Ph | Pip-CH ₂ -CO |
| 1-144 | 3,4-diCl-Ph | 4-(H ₂ NCO)-Pip-CH ₂ -CO |
| 1-145 | 3,4-diCl-Ph | 4-(HO-CH ₂)-Pip-CH ₂ -CO |
| 1-146 | 3,4-diCl-Ph | 4-(HO-CH ₂ -CH ₂)-Pip-CH ₂ -CO |
| 1-147 | 3,4-diCl-Ph | HO-CO-CH ₂ |
| 1-148 | 3,4-diCl-Ph | MeO-CO-CH ₂ |
| 1-149 | 3,4-diCl-Ph | EtO-CO-CH ₂ |
| 1-150 | 3,4-diCl-Ph | H ₂ N-CO-CH ₂ |
| 1-151 | 3,4-diCl-Ph | (Me) ₂ N-CO-CH ₂ |
| 1-152 | 3,4-diCl-Ph | (Et) ₂ N-CO-CH ₂ |
| 1-153 | 3,4-diCl-Ph | (HO-CH ₂ -CH ₂) ₂ N-CO-CH ₂ |
| 1-154 | 3,4-diCl-Ph | HO-CH ₂ -CH ₂ -NH-CO-CH ₂ |

| | | |
|-------|-------------|---|
| 1-155 | 3,4-diCl-Ph | HO-CH ₂ -CH ₂ -N(Me)-CO-CH ₂ |
| 1-156 | 3,4-diCl-Ph | Mor-CO-CH ₂ |
| 1-157 | 3,4-diCl-Ph | Pip-CO-CH ₂ |
| 1-158 | 3,4-diCl-Ph | Pipr-CO-CH ₂ |
| 1-159 | 3,4-diCl-Ph | HO-(CH ₂) ₂ |
| 1-160 | 3,4-diCl-Ph | H ₂ N-(CH ₂) ₂ |
| 1-161 | 3,4-diCl-Ph | (Me) ₂ N-(CH ₂) ₂ |
| 1-162 | 3,4-diCl-Ph | (Et) ₂ N-(CH ₂) ₂ |
| 1-163 | 3,4-diCl-Ph | (HO-CH ₂ -CH ₂) ₂ N-(CH ₂) ₂ |
| 1-164 | 3,4-diCl-Ph | HO-CH ₂ -CH ₂ -NH-(CH ₂) ₂ |
| 1-165 | 3,4-diCl-Ph | HO-CH ₂ -CH ₂ -N(Me)-(CH ₂) ₂ |
| 1-166 | 3,4-diCl-Ph | Mor-(CH ₂) ₂ |
| 1-167 | 3,4-diCl-Ph | Pip-(CH ₂) ₂ |
| 1-168 | 3,4-diCl-Ph | Pipr-(CH ₂) ₂ |
| 1-169 | 3,4-diCl-Ph | H ₂ N-CO-NH-CO |
| 1-170 | 3,4-diCl-Ph | (Me) ₂ N-CO-NH-CO |
| 1-171 | 3,4-diCl-Ph | (Et) ₂ N-CO-NH-CO |
| 1-172 | 3,4-diCl-Ph | (HO-CH ₂ -CH ₂) ₂ N-CO-NH-CO |
| 1-173 | 3,4-diCl-Ph | HO-CH ₂ -CH ₂ -NH-CO-NH-CO |
| 1-174 | 3,4-diCl-Ph | HO-CH ₂ -CH ₂ -N(Me)-CO-NH-CO |
| 1-175 | 3,4-diCl-Ph | Mor-CO-NH-CO |
| 1-176 | 3,4-diCl-Ph | Pip-CO-NH-CO |
| 1-177 | 3,4-diCl-Ph | Pipr-CO-NH-CO |
| 1-178 | 3,4-diCl-Ph | H ₂ N-SO ₂ -NH-CO |
| 1-179 | 3,4-diCl-Ph | (Me) ₂ N-SO ₂ -NH-CO |
| 1-180 | 3,4-diCl-Ph | (Et) ₂ N-SO ₂ -NH-CO |
| 1-181 | 3,4-diCl-Ph | (HO-CH ₂ -CH ₂) ₂ N-SO ₂ -NH-CO |
| 1-182 | 3,4-diCl-Ph | HO-CH ₂ -CH ₂ -NH-SO ₂ -NH-CO |
| 1-183 | 3,4-diCl-Ph | HO-CH ₂ -CH ₂ -N(Me)-SO ₂ -NH-CO |
| 1-184 | 3,4-diCl-Ph | Mor-SO ₂ -NH-CO |
| 1-185 | 3,4-diCl-Ph | Pip-SO ₂ -NH-CO |
| 1-186 | 3,4-diCl-Ph | Pipr-SO ₂ -NH-CO |
| 1-187 | 3,4-diCl-Ph | Mor-CH ₂ -CO-NH-CO |
| 1-188 | 3,4-diCl-Ph | Pip-CH ₂ -CO-NH-CO |
| 1-189 | 3,4-diCl-Ph | Pipr-CH ₂ -CO-NH-CO |

| | | |
|-------|-------------|---|
| 1-190 | 3,4-diCl-Ph | H ₂ N-CO |
| 1-191 | 3,4-diCl-Ph | MeO-(CH ₂) ₂ -O-CH ₂ |
| 1-192 | 3,4-diCl-Ph | MeO-CH ₂ |
| 1-193 | 3,4-diF-Ph | MeO-NH-CO-CH ₂ |
| 1-194 | 3,4-diF-Ph | EtO-NH-CO-CH ₂ |
| 1-195 | 3,4-diF-Ph | PrO-NH-CO-CH ₂ |
| 1-196 | 3,4-diF-Ph | BuO-NH-CO-CH ₂ |
| 1-197 | 3,4-diF-Ph | PnO-NH-CO-CH ₂ |
| 1-198 | 3,4-diF-Ph | H _x O-NH-CO-CH ₂ |
| 1-199 | 3,4-diF-Ph | HO-(CH ₂) ₃ -NH-CO-CH ₂ |
| 1-200 | 3,4-diF-Ph | HO-(CH ₂) ₄ -NH-CO-CH ₂ |
| 1-201 | 3,4-diF-Ph | HO-(CH ₂) ₅ -NH-CO-CH ₂ |
| 1-202 | 3,4-diF-Ph | HO-(CH ₂) ₂ -O-(CH ₂) ₂ -NH-CO-CH ₂ |
| 1-203 | 3,4-diF-Ph | Me-CH(OH)-(CH ₂) ₃ -NH-CO-CH ₂ |
| 1-204 | 3,4-diF-Ph | HO-(CH ₂) ₆ -NH-CO-CH ₂ |
| 1-205 | 3,4-diF-Ph | HO-C(Me)(Me)-(CH ₂) ₃ -NH-CO-CH ₂ |
| 1-206 | 3,4-diF-Ph | HO-(CH ₂) ₃ -N(Me)-CO-CH ₂ |
| 1-207 | 3,4-diF-Ph | HO-(CH ₂) ₄ -N(Me)-CO-CH ₂ |
| 1-208 | 3,4-diF-Ph | HO-(CH ₂) ₅ -N(Me)-CO-CH ₂ |
| 1-209 | 3,4-diF-Ph | Me-CH(OH)-(CH ₂) ₃ -N(Me)-CO-CH ₂ |
| 1-210 | 3,4-diF-Ph | HO-(CH ₂) ₆ -N(Me)-CO-CH ₂ |
| 1-211 | 3,4-diF-Ph | HO-(CH ₂) ₂ -O-(CH ₂) ₂ -N(Me)-CO-CH ₂ |
| 1-212 | 3,4-diF-Ph | HO-C(Me)(Me)-(CH ₂) ₃ -N(Me)-CO-CH ₂ |
| 1-213 | 3,4-diF-Ph | HO-(CH ₂) ₂ -N(Et)-CO-CH ₂ |
| 1-214 | 3,4-diF-Ph | HO-(CH ₂) ₃ -N(Et)-CO-CH ₂ |
| 1-215 | 3,4-diF-Ph | HO-(CH ₂) ₄ -N(Et)-CO-CH ₂ |
| 1-216 | 3,4-diF-Ph | HO-(CH ₂) ₅ -N(Et)-CO-CH ₂ |
| 1-217 | 3,4-diF-Ph | HO-(CH ₂) ₆ -N(Et)-CO-CH ₂ |
| 1-218 | 3,4-diF-Ph | HO-(CH ₂) ₂ -O-(CH ₂) ₂ -N(Et)-CO-CH ₂ |
| 1-219 | 3,4-diF-Ph | HO-C(Me)(Me)-(CH ₂) ₃ -N(Et)-CO-CH ₂ |
| 1-220 | 3,4-diF-Ph | HO-(CH ₂) ₂ -N(Pr)-CO-CH ₂ |
| 1-221 | 3,4-diF-Ph | HO-(CH ₂) ₃ -N(Pr)-CO-CH ₂ |
| 1-222 | 3,4-diF-Ph | HO-(CH ₂) ₄ -N(Pr)-CO-CH ₂ |
| 1-223 | 3,4-diF-Ph | HO-(CH ₂) ₅ -N(Pr)-CO-CH ₂ |
| 1-224 | 3,4-diF-Ph | HO-(CH ₂) ₆ -N(Pr)-CO-CH ₂ |

| | | |
|-------|------------|--|
| 1-225 | 3,4-diF-Ph | HO-(CH ₂) ₂ -O-(CH ₂) ₂ -N(Pr)-CO-CH ₂ |
| 1-226 | 3,4-diF-Ph | HO-C(Me)(Me)-(CH ₂) ₃ -N(Pr)-CO-CH ₂ |
| 1-227 | 3,4-diF-Ph | HO-(CH ₂) ₂ -N(Bu)-CO-CH ₂ |
| 1-228 | 3,4-diF-Ph | HO-(CH ₂) ₃ -N(Bu)-CO-CH ₂ |
| 1-229 | 3,4-diF-Ph | HO-(CH ₂) ₄ -N(Bu)-CO-CH ₂ |
| 1-230 | 3,4-diF-Ph | HO-(CH ₂) ₅ -N(Bu)-CO-CH ₂ |
| 1-231 | 3,4-diF-Ph | HO-(CH ₂) ₆ -N(Bu)-CO-CH ₂ |
| 1-232 | 3,4-diF-Ph | HO-(CH ₂) ₂ -O-(CH ₂) ₂ -N(Bu)-CO-CH ₂ |
| 1-233 | 3,4-diF-Ph | HO-C(Me)(Me)-(CH ₂) ₃ -N(Bu)-CO-CH ₂ |
| 1-234 | 3,4-diF-Ph | HO-(CH ₂) ₂ -N(cPr)-CO-CH ₂ |
| 1-235 | 3,4-diF-Ph | HO-(CH ₂) ₃ -N(cPr)-CO-CH ₂ |
| 1-236 | 3,4-diF-Ph | HO-(CH ₂) ₄ -N(cPr)-CO-CH ₂ |
| 1-237 | 3,4-diF-Ph | HO-(CH ₂) ₅ -N(cPr)-CO-CH ₂ |
| 1-238 | 3,4-diF-Ph | HO-(CH ₂) ₆ -N(cPr)-CO-CH ₂ |
| 1-239 | 3,4-diF-Ph | HO-(CH ₂) ₂ -O-(CH ₂) ₂ -N(cPr)-CO-CH ₂ |
| 1-240 | 3,4-diF-Ph | HO-(CH ₂) ₂ -N(HO)-CO-CH ₂ |
| 1-241 | 3,4-diF-Ph | HO-(CH ₂) ₃ -N(HO)-CO-CH ₂ |
| 1-242 | 3,4-diF-Ph | HO-(CH ₂) ₄ -N(HO)-CO-CH ₂ |
| 1-243 | 3,4-diF-Ph | HO-(CH ₂) ₅ -N(HO)-CO-CH ₂ |
| 1-244 | 3,4-diF-Ph | HO-(CH ₂) ₆ -N(HO)-CO-CH ₂ |
| 1-245 | 3,4-diF-Ph | HO-C(Me)(Me)-(CH ₂) ₂ -N(HO)-CO-CH ₂ |
| 1-246 | 3,4-diF-Ph | HO-C(Me)(Me)-(CH ₂) ₃ -N(HO)-CO-CH ₂ |
| 1-247 | 3,4-diF-Ph | HO-(CH ₂) ₂ -N(MeO)-CO-CH ₂ |
| 1-248 | 3,4-diF-Ph | HO-(CH ₂) ₃ -N(MeO)-CO-CH ₂ |
| 1-249 | 3,4-diF-Ph | HO-(CH ₂) ₄ -N(MeO)-CO-CH ₂ |
| 1-250 | 3,4-diF-Ph | HO-(CH ₂) ₅ -N(MeO)-CO-CH ₂ |
| 1-251 | 3,4-diF-Ph | HO-(CH ₂) ₆ -N(MeO)-CO-CH ₂ |
| 1-252 | 3,4-diF-Ph | HO-C(Me)(Me)-(CH ₂) ₂ -N(MeO)-CO-CH ₂ |
| 1-253 | 3,4-diF-Ph | HO-C(Me)(Me)-(CH ₂) ₃ -N(MeO)-CO-CH ₂ |
| 1-254 | 3,4-diF-Ph | MeO-(CH ₂) ₂ -N(Me)-CO-CH ₂ |
| 1-255 | 3,4-diF-Ph | MeO-(CH ₂) ₃ -N(Me)-CO-CH ₂ |
| 1-256 | 3,4-diF-Ph | MeO-(CH ₂) ₄ -N(Me)-CO-CH ₂ |
| 1-257 | 3,4-diF-Ph | MeO-(CH ₂) ₅ -N(Me)-CO-CH ₂ |
| 1-258 | 3,4-diF-Ph | MeO-(CH ₂) ₆ -N(Me)-CO-CH ₂ |
| 1-259 | 3,4-diF-Ph | MeO-(CH ₂) ₂ -O-(CH ₂) ₂ -N(Me)-CO-CH ₂ |

| | | |
|-------|------------|--|
| 1-260 | 3,4-diF-Ph | MeO-C(Me)(Me)-(CH ₂) ₃ -N(Me)-CO-CH ₂ |
| 1-261 | 3,4-diF-Ph | NC-CH ₂ -NH-CO-CH ₂ |
| 1-262 | 3,4-diF-Ph | NC-(CH ₂) ₂ -NH-CO-CH ₂ |
| 1-263 | 3,4-diF-Ph | NC-(CH ₂) ₃ -NH-CO-CH ₂ |
| 1-264 | 3,4-diF-Ph | NC-(CH ₂) ₄ -NH-CO-CH ₂ |
| 1-265 | 3,4-diF-Ph | NC-(CH ₂) ₅ -NH-CO-CH ₂ |
| 1-266 | 3,4-diF-Ph | NC-(CH ₂) ₆ -NH-CO-CH ₂ |
| 1-267 | 3,4-diF-Ph | NC-(CH ₂) ₂ -O-(CH ₂) ₂ -NH-CO-CH ₂ |
| 1-268 | 3,4-diF-Ph | NC-CH ₂ -N(Me)-CO-CH ₂ |
| 1-269 | 3,4-diF-Ph | NC-(CH ₂) ₂ -N(Me)-CO-CH ₂ |
| 1-270 | 3,4-diF-Ph | NC-(CH ₂) ₃ -N(Me)-CO-CH ₂ |
| 1-271 | 3,4-diF-Ph | NC-(CH ₂) ₄ -N(Me)-CO-CH ₂ |
| 1-272 | 3,4-diF-Ph | NC-(CH ₂) ₅ -N(Me)-CO-CH ₂ |
| 1-273 | 3,4-diF-Ph | NC-(CH ₂) ₆ -N(Me)-CO-CH ₂ |
| 1-274 | 3,4-diF-Ph | NC-(CH ₂) ₂ -O-(CH ₂) ₂ -N(Me)-CO-CH ₂ |
| 1-275 | 3,4-diF-Ph | HO-CO-CH ₂ -NH-CO-CH ₂ |
| 1-276 | 3,4-diF-Ph | HO-CO-(CH ₂) ₂ -NH-CO-CH ₂ |
| 1-277 | 3,4-diF-Ph | HO-CO-(CH ₂) ₃ -NH-CO-CH ₂ |
| 1-278 | 3,4-diF-Ph | HO-CO-(CH ₂) ₄ -NH-CO-CH ₂ |
| 1-279 | 3,4-diF-Ph | HO-CO-(CH ₂) ₅ -NH-CO-CH ₂ |
| 1-280 | 3,4-diF-Ph | HO-CO-(CH ₂) ₆ -NH-CO-CH ₂ |
| 1-281 | 3,4-diF-Ph | HO-CO-(CH ₂) ₂ -O-(CH ₂) ₂ -NH-CO-CH ₂ |
| 1-282 | 3,4-diF-Ph | HO-CO-CH ₂ -N(Me)-CO-CH ₂ |
| 1-283 | 3,4-diF-Ph | HO-CO-(CH ₂) ₂ -N(Me)-CO-CH ₂ |
| 1-284 | 3,4-diF-Ph | HO-CO-(CH ₂) ₃ -N(Me)-CO-CH ₂ |
| 1-285 | 3,4-diF-Ph | HO-CO-(CH ₂) ₄ -N(Me)-CO-CH ₂ |
| 1-286 | 3,4-diF-Ph | HO-CO-(CH ₂) ₅ -N(Me)-CO-CH ₂ |
| 1-287 | 3,4-diF-Ph | HO-CO-(CH ₂) ₆ -N(Me)-CO-CH ₂ |
| 1-288 | 3,4-diF-Ph | HO-CO-(CH ₂) ₂ -O-(CH ₂) ₂ -N(Me)-CO-CH ₂ |
| 1-289 | 3,4-diF-Ph | MeO-CO-CH ₂ -NH-CO-CH ₂ |
| 1-290 | 3,4-diF-Ph | MeO-CO-(CH ₂) ₂ -NH-CO-CH ₂ |
| 1-291 | 3,4-diF-Ph | MeO-CO-(CH ₂) ₃ -NH-CO-CH ₂ |
| 1-292 | 3,4-diF-Ph | MeO-CO-(CH ₂) ₄ -NH-CO-CH ₂ |
| 1-293 | 3,4-diF-Ph | MeO-CO-(CH ₂) ₅ -NH-CO-CH ₂ |
| 1-294 | 3,4-diF-Ph | MeO-CO-(CH ₂) ₆ -NH-CO-CH ₂ |

| | | |
|-------|------------|--|
| 1-295 | 3,4-diF-Ph | MeO-CO-(CH ₂) ₂ -O-(CH ₂) ₂ -NH-CO-CH ₂ |
| 1-296 | 3,4-diF-Ph | MeO-CO-CH ₂ -N(Me)-CO-CH ₂ |
| 1-297 | 3,4-diF-Ph | MeO-CO-(CH ₂) ₂ -N(Me)-CO-CH ₂ |
| 1-298 | 3,4-diF-Ph | MeO-CO-(CH ₂) ₃ -N(Me)-CO-CH ₂ |
| 1-299 | 3,4-diF-Ph | MeO-CO-(CH ₂) ₄ -N(Me)-CO-CH ₂ |
| 1-300 | 3,4-diF-Ph | MeO-CO-(CH ₂) ₅ -N(Me)-CO-CH ₂ |
| 1-301 | 3,4-diF-Ph | MeO-CO-(CH ₂) ₆ -N(Me)-CO-CH ₂ |
| 1-302 | 3,4-diF-Ph | MeO-CO-(CH ₂) ₂ -O-(CH ₂) ₂ -N(Me)-CO-CH ₂ |
| 1-303 | 3,4-diF-Ph | H ₂ N-CO-CH ₂ -NH-CO-CH ₂ |
| 1-304 | 3,4-diF-Ph | H ₂ N-CO-(CH ₂) ₂ -NH-CO-CH ₂ |
| 1-305 | 3,4-diF-Ph | H ₂ N-CO-(CH ₂) ₃ -NH-CO-CH ₂ |
| 1-306 | 3,4-diF-Ph | H ₂ N-CO-(CH ₂) ₄ -NH-CO-CH ₂ |
| 1-307 | 3,4-diF-Ph | H ₂ N-CO-(CH ₂) ₅ -NH-CO-CH ₂ |
| 1-308 | 3,4-diF-Ph | H ₂ N-CO-(CH ₂) ₆ -NH-CO-CH ₂ |
| 1-309 | 3,4-diF-Ph | H ₂ N-CO-(CH ₂) ₂ -O-(CH ₂) ₂ -NH-CO-CH ₂ |
| 1-310 | 3,4-diF-Ph | H ₂ N-CO-CH ₂ -N(Me)-CO-CH ₂ |
| 1-311 | 3,4-diF-Ph | H ₂ N-CO-(CH ₂) ₂ -N(Me)-CO-CH ₂ |
| 1-312 | 3,4-diF-Ph | H ₂ N-CO-(CH ₂) ₃ -N(Me)-CO-CH ₂ |
| 1-313 | 3,4-diF-Ph | H ₂ N-CO-(CH ₂) ₄ -N(Me)-CO-CH ₂ |
| 1-314 | 3,4-diF-Ph | H ₂ N-CO-(CH ₂) ₅ -N(Me)-CO-CH ₂ |
| 1-315 | 3,4-diF-Ph | H ₂ N-CO-(CH ₂) ₆ -N(Me)-CO-CH ₂ |
| 1-316 | 3,4-diF-Ph | H ₂ N-CO-(CH ₂) ₂ -O-(CH ₂) ₂ -N(Me)-CO-CH ₂ |
| 1-317 | 3,4-diF-Ph | HO-N(Me)-CO-CH ₂ -N(Me)-CO-CH ₂ |
| 1-318 | 3,4-diF-Ph | HO-N(Me)-CO-(CH ₂) ₂ -N(Me)-CO-CH ₂ |
| 1-319 | 3,4-diF-Ph | HO-N(Me)-CO-(CH ₂) ₃ -N(Me)-CO-CH ₂ |
| 1-320 | 3,4-diF-Ph | HO-N(Me)-CO-(CH ₂) ₄ -N(Me)-CO-CH ₂ |
| 1-321 | 3,4-diF-Ph | HO-N(Me)-CO-(CH ₂) ₅ -N(Me)-CO-CH ₂ |
| 1-322 | 3,4-diF-Ph | HO-N(Me)-CO-(CH ₂) ₆ -N(Me)-CO-CH ₂ |
| 1-323 | 3,4-diF-Ph | HO-N(Me)-CO-(CH ₂) ₂ -O-(CH ₂) ₂ -N(Me)-CO-CH ₂ |
| 1-324 | 3,4-diF-Ph | MeO-N(Me)-CO-CH ₂ -N(Me)-CO-CH ₂ |
| 1-325 | 3,4-diF-Ph | MeO-N(Me)-CO-(CH ₂) ₂ -N(Me)-CO-CH ₂ |
| 1-326 | 3,4-diF-Ph | MeO-N(Me)-CO-(CH ₂) ₃ -N(Me)-CO-CH ₂ |
| 1-327 | 3,4-diF-Ph | MeO-N(Me)-CO-(CH ₂) ₄ -N(Me)-CO-CH ₂ |
| 1-328 | 3,4-diF-Ph | MeO-N(Me)-CO-(CH ₂) ₅ -N(Me)-CO-CH ₂ |
| 1-329 | 3,4-diF-Ph | MeO-N(Me)-CO-(CH ₂) ₆ -N(Me)-CO-CH ₂ |

| | | |
|-------|------------|--|
| 1-330 | 3,4-diF-Ph | MeO-N(Me)-CO-(CH ₂) ₂ -O-(CH ₂) ₂ -N(Me)-CO-CH ₂ |
| 1-331 | 3,4-diF-Ph | Ac-CH ₂ -N(Me)-CO-CH ₂ |
| 1-332 | 3,4-diF-Ph | Ac-(CH ₂) ₂ -N(Me)-CO-CH ₂ |
| 1-333 | 3,4-diF-Ph | Ac-(CH ₂) ₃ -N(Me)-CO-CH ₂ |
| 1-334 | 3,4-diF-Ph | Ac-(CH ₂) ₄ -N(Me)-CO-CH ₂ |
| 1-335 | 3,4-diF-Ph | Ac-(CH ₂) ₅ -N(Me)-CO-CH ₂ |
| 1-336 | 3,4-diF-Ph | Ac-(CH ₂) ₆ -N(Me)-CO-CH ₂ |
| 1-337 | 3,4-diF-Ph | Ac-(CH ₂) ₂ -O-(CH ₂) ₂ -N(Me)-CO-CH ₂ |
| 1-338 | 3,4-diF-Ph | HO-(CH ₂) ₂ -O-N(Me)-CO-CH ₂ |
| 1-339 | 3,4-diF-Ph | HO-(CH ₂) ₃ -O-N(Me)-CO-CH ₂ |
| 1-340 | 3,4-diF-Ph | HO-(CH ₂) ₄ -O-N(Me)-CO-CH ₂ |
| 1-341 | 3,4-diF-Ph | HO-(CH ₂) ₅ -O-N(Me)-CO-CH ₂ |
| 1-342 | 3,4-diF-Ph | HO-(CH ₂) ₆ -O-N(Me)-CO-CH ₂ |
| 1-343 | 3,4-diF-Ph | HO-(CH ₂) ₂ -O-(CH ₂) ₂ -O-N(Me)-CO-CH ₂ |
| 1-344 | 3,4-diF-Ph | (Me) ₂ N-(CH ₂) ₂ -N(Me)-CO-CH ₂ |
| 1-345 | 3,4-diF-Ph | (Me) ₂ N-(CH ₂) ₃ -N(Me)-CO-CH ₂ |
| 1-346 | 3,4-diF-Ph | (Me) ₂ N-(CH ₂) ₄ -N(Me)-CO-CH ₂ |
| 1-347 | 3,4-diF-Ph | (Me) ₂ N-(CH ₂) ₅ -N(Me)-CO-CH ₂ |
| 1-348 | 3,4-diF-Ph | (Me) ₂ N-(CH ₂) ₆ -N(Me)-CO-CH ₂ |
| 1-349 | 3,4-diF-Ph | (Me) ₂ N-(CH ₂) ₂ -O-(CH ₂) ₂ -N(Me)-CO-CH ₂ |
| 1-350 | 3,4-diF-Ph | AcNH-(CH ₂) ₂ -N(Me)-CO-CH ₂ |
| 1-351 | 3,4-diF-Ph | AcNH-(CH ₂) ₃ -N(Me)-CO-CH ₂ |
| 1-352 | 3,4-diF-Ph | AcNH-(CH ₂) ₄ -N(Me)-CO-CH ₂ |
| 1-353 | 3,4-diF-Ph | AcNH-(CH ₂) ₅ -N(Me)-CO-CH ₂ |
| 1-354 | 3,4-diF-Ph | AcNH-(CH ₂) ₆ -N(Me)-CO-CH ₂ |
| 1-355 | 3,4-diF-Ph | AcNH-(CH ₂) ₂ -O-(CH ₂) ₂ -N(Me)-CO-CH ₂ |
| 1-356 | 3,4-diF-Ph | Me-SO ₂ NH-(CH ₂) ₂ -N(Me)-CO-CH ₂ |
| 1-357 | 3,4-diF-Ph | Me-SO ₂ NH-(CH ₂) ₃ -N(Me)-CO-CH ₂ |
| 1-358 | 3,4-diF-Ph | Me-SO ₂ NH-(CH ₂) ₄ -N(Me)-CO-CH ₂ |
| 1-359 | 3,4-diF-Ph | Me-SO ₂ NH-(CH ₂) ₅ -N(Me)-CO-CH ₂ |
| 1-360 | 3,4-diF-Ph | Me-SO ₂ NH-(CH ₂) ₆ -N(Me)-CO-CH ₂ |
| 1-361 | 3,4-diF-Ph | Me-SO ₂ NH-(CH ₂) ₂ -O-(CH ₂) ₂ -N(Me)-CO-CH ₂ |
| 1-362 | 3,4-diF-Ph | 2-(HO-(CH ₂) ₂)-Pyrr-CO-CH ₂ |
| 1-363 | 3,4-diF-Ph | 2-(HO-(CH ₂) ₃)-Pyrr-CO-CH ₂ |
| 1-364 | 3,4-diF-Ph | 2-(HO-(CH ₂) ₄)-Pyrr-CO-CH ₂ |

| | | |
|-------|------------|--|
| 1-365 | 3,4-diF-Ph | 2-(HO-CO-CH ₂)-Pyr- CO-CH ₂ |
| 1-366 | 3,4-diF-Ph | 2-(HO-CO-(CH ₂) ₂)-Pyr- CO-CH ₂ |
| 1-367 | 3,4-diF-Ph | 2-(HO-CO-(CH ₂) ₃)-Pyr- CO-CH ₂ |
| 1-368 | 3,4-diF-Ph | 4-Oxo-Pip- CO-CH ₂ |
| 1-369 | 3,4-diF-Ph | 4-HO-Pip- CO-CH ₂ |
| 1-370 | 3,4-diF-Ph | 4-(HO-CH ₂)-Pip- CO-CH ₂ |
| 1-371 | 3,4-diF-Ph | 4-(HO-(CH ₂) ₂)-Pip- CO-CH ₂ |
| 1-372 | 3,4-diF-Ph | 4-(HO-(CH ₂) ₃)-Pip- CO-CH ₂ |
| 1-373 | 3,4-diF-Ph | 4-(HO-(CH ₂) ₄)-Pip- CO-CH ₂ |
| 1-374 | 3,4-diF-Ph | 4-(HO-CH ₂ -O)-Pip- CO-CH ₂ |
| 1-375 | 3,4-diF-Ph | 4-(HO-(CH ₂) ₂ -O)-Pip- CO-CH ₂ |
| 1-376 | 3,4-diF-Ph | 4-(HO-(CH ₂) ₃ -O)-Pip- CO-CH ₂ |
| 1-377 | 3,4-diF-Ph | 4-H ₂ N-Pip- CO-CH ₂ |
| 1-378 | 3,4-diF-Ph | 4-(AcNH)-Pip- CO-CH ₂ |
| 1-379 | 3,4-diF-Ph | 4-(HO-CH ₂ -CONH)-Pip- CO-CH ₂ |
| 1-380 | 3,4-diF-Ph | 4-(HO-(CH ₂) ₂ -O-CH ₂)-Pip- CO-CH ₂ |
| 1-381 | 3,4-diF-Ph | 4-(HO-CO)-Pip- CO-CH ₂ |
| 1-382 | 3,4-diF-Ph | 4-(HO-CO-CH ₂)-Pip- CO-CH ₂ |
| 1-383 | 3,4-diF-Ph | 4-(HO-CO-(CH ₂) ₂)-Pip- CO-CH ₂ |
| 1-384 | 3,4-diF-Ph | 4-(HO-CO-(CH ₂) ₃)-Pip- CO-CH ₂ |
| 1-385 | 3,4-diF-Ph | 4-(HO-CO-(CH ₂) ₄)-Pip- CO-CH ₂ |
| 1-386 | 3,4-diF-Ph | 4-(H ₂ N-CO)-Pip- CO-CH ₂ |
| 1-387 | 3,4-diF-Ph | 4-(H ₂ N-CO-CH ₂)-Pip- CO-CH ₂ |
| 1-388 | 3,4-diF-Ph | 4-(H ₂ N-CO-(CH ₂) ₂)-Pip- CO-CH ₂ |
| 1-389 | 3,4-diF-Ph | 4-(H ₂ N-CO-(CH ₂) ₃)-Pip- CO-CH ₂ |
| 1-390 | 3,4-diF-Ph | 4-(H ₂ N-CO-(CH ₂) ₄)-Pip- CO-CH ₂ |
| 1-391 | 3,4-diF-Ph | 4-(HO-N(Me)-CO)-Pip- CO-CH ₂ |
| 1-392 | 3,4-diF-Ph | 4-(HO-N(Me)-CO-CH ₂)-Pip- CO-CH ₂ |
| 1-393 | 3,4-diF-Ph | 4-(HO-N(Me)-CO-(CH ₂) ₂)-Pip- CO-CH ₂ |
| 1-394 | 3,4-diF-Ph | 4-(HO-N(Me)-CO-(CH ₂) ₃)-Pip- CO-CH ₂ |
| 1-395 | 3,4-diF-Ph | 4-(HO-N(Me)-CO-(CH ₂) ₄)-Pip- CO-CH ₂ |
| 1-396 | 3,4-diF-Ph | 4-(MeO-N(Me)-CO)-Pip- CO-CH ₂ |
| 1-397 | 3,4-diF-Ph | 4-(MeO-N(Me)-CO-CH ₂)-Pip- CO-CH ₂ |
| 1-398 | 3,4-diF-Ph | 4-(MeO-N(Me)-CO-(CH ₂) ₂)-Pip- CO-CH ₂ |
| 1-399 | 3,4-diF-Ph | 4-(MeO-N(Me)-CO-(CH ₂) ₃)-Pip- CO-CH ₂ |

| | | |
|-------|-------------|---|
| 1-400 | 3,4-diF-Ph | 4-(MeO-N(Me)-CO-(CH ₂) ₄)-Pip-CO-CH ₂ |
| 1-401 | 3,4-diF-Ph | 3-Oxo-Pipr-CO-CH ₂ |
| 1-402 | 3,4-diF-Ph | 4-Ac-Pipr-CO-CH ₂ |
| 1-403 | 3,4-diF-Ph | 4-(HO-(CH ₂) ₂)-Pipr-CO-CH ₂ |
| 1-404 | 3,4-diCl-Ph | MeO-NH-CO-CH ₂ |
| 1-405 | 3,4-diCl-Ph | EtO-NH-CO-CH ₂ |
| 1-406 | 3,4-diCl-Ph | PrO-NH-CO-CH ₂ |
| 1-407 | 3,4-diCl-Ph | BuO-NH-CO-CH ₂ |
| 1-408 | 3,4-diCl-Ph | PnO-NH-CO-CH ₂ |
| 1-409 | 3,4-diCl-Ph | HxO-NH-CO-CH ₂ |
| 1-410 | 3,4-diCl-Ph | HO-(CH ₂) ₃ -NH-CO-CH ₂ |
| 1-411 | 3,4-diCl-Ph | HO-(CH ₂) ₄ -NH-CO-CH ₂ |
| 1-412 | 3,4-diCl-Ph | HO-(CH ₂) ₅ -NH-CO-CH ₂ |
| 1-413 | 3,4-diCl-Ph | HO-(CH ₂) ₂ -O-(CH ₂) ₂ -NH-CO-CH ₂ |
| 1-414 | 3,4-diCl-Ph | Me-CH(OH)-(CH ₂) ₃ -NH-CO-CH ₂ |
| 1-415 | 3,4-diCl-Ph | HO-(CH ₂) ₆ -NH-CO-CH ₂ |
| 1-416 | 3,4-diCl-Ph | HO-C(Me)(Me)-(CH ₂) ₃ -NH-CO-CH ₂ |
| 1-417 | 3,4-diCl-Ph | HO-(CH ₂) ₃ -N(Me)-CO-CH ₂ |
| 1-418 | 3,4-diCl-Ph | HO-(CH ₂) ₄ -N(Me)-CO-CH ₂ |
| 1-419 | 3,4-diCl-Ph | HO-(CH ₂) ₅ -N(Me)-CO-CH ₂ |
| 1-420 | 3,4-diCl-Ph | Me-CH(OH)-(CH ₂) ₃ -N(Me)-CO-CH ₂ |
| 1-421 | 3,4-diCl-Ph | HO-(CH ₂) ₆ -N(Me)-CO-CH ₂ |
| 1-422 | 3,4-diCl-Ph | HO-(CH ₂) ₂ -O-(CH ₂) ₂ -N(Me)-CO-CH ₂ |
| 1-423 | 3,4-diCl-Ph | HO-C(Me)(Me)-(CH ₂) ₃ -N(Me)-CO-CH ₂ |
| 1-424 | 3,4-diCl-Ph | HO-(CH ₂) ₂ -N(Et)-CO-CH ₂ |
| 1-425 | 3,4-diCl-Ph | HO-(CH ₂) ₃ -N(Et)-CO-CH ₂ |
| 1-426 | 3,4-diCl-Ph | HO-(CH ₂) ₄ -N(Et)-CO-CH ₂ |
| 1-427 | 3,4-diCl-Ph | HO-(CH ₂) ₅ -N(Et)-CO-CH ₂ |
| 1-428 | 3,4-diCl-Ph | HO-(CH ₂) ₆ -N(Et)-CO-CH ₂ |
| 1-429 | 3,4-diCl-Ph | HO-(CH ₂) ₂ -O-(CH ₂) ₂ -N(Et)-CO-CH ₂ |
| 1-430 | 3,4-diCl-Ph | HO-C(Me)(Me)-(CH ₂) ₃ -N(Et)-CO-CH ₂ |
| 1-431 | 3,4-diCl-Ph | HO-(CH ₂) ₂ -N(Pr)-CO-CH ₂ |
| 1-432 | 3,4-diCl-Ph | HO-(CH ₂) ₃ -N(Pr)-CO-CH ₂ |
| 1-433 | 3,4-diCl-Ph | HO-(CH ₂) ₄ -N(Pr)-CO-CH ₂ |
| 1-434 | 3,4-diCl-Ph | HO-(CH ₂) ₅ -N(Pr)-CO-CH ₂ |

| | | |
|-------|-------------|--|
| 1-435 | 3,4-diCl-Ph | HO-(CH ₂) ₆ -N(Pr)-CO-CH ₂ |
| 1-436 | 3,4-diCl-Ph | HO-(CH ₂) ₂ -O-(CH ₂) ₂ -N(Pr)-CO-CH ₂ |
| 1-437 | 3,4-diCl-Ph | HO-C(Me)(Me)-(CH ₂) ₃ -N(Pr)-CO-CH ₂ |
| 1-438 | 3,4-diCl-Ph | HO-(CH ₂) ₂ -N(Bu)-CO-CH ₂ |
| 1-439 | 3,4-diCl-Ph | HO-(CH ₂) ₃ -N(Bu)-CO-CH ₂ |
| 1-440 | 3,4-diCl-Ph | HO-(CH ₂) ₄ -N(Bu)-CO-CH ₂ |
| 1-441 | 3,4-diCl-Ph | HO-(CH ₂) ₅ -N(Bu)-CO-CH ₂ |
| 1-442 | 3,4-diCl-Ph | HO-(CH ₂) ₆ -N(Bu)-CO-CH ₂ |
| 1-443 | 3,4-diCl-Ph | HO-(CH ₂) ₂ -O-(CH ₂) ₂ -N(Bu)-CO-CH ₂ |
| 1-444 | 3,4-diCl-Ph | HO-C(Me)(Me)-(CH ₂) ₃ -N(Bu)-CO-CH ₂ |
| 1-445 | 3,4-diCl-Ph | HO-(CH ₂) ₂ -N(cPr)-CO-CH ₂ |
| 1-446 | 3,4-diCl-Ph | HO-(CH ₂) ₃ -N(cPr)-CO-CH ₂ |
| 1-447 | 3,4-diCl-Ph | HO-(CH ₂) ₄ -N(cPr)-CO-CH ₂ |
| 1-448 | 3,4-diCl-Ph | HO-(CH ₂) ₅ -N(cPr)-CO-CH ₂ |
| 1-449 | 3,4-diCl-Ph | HO-(CH ₂) ₆ -N(cPr)-CO-CH ₂ |
| 1-450 | 3,4-diCl-Ph | HO-(CH ₂) ₂ -O-(CH ₂) ₂ -N(cPr)-CO-CH ₂ |
| 1-451 | 3,4-diCl-Ph | HO-(CH ₂) ₂ -N(HO)-CO-CH ₂ |
| 1-452 | 3,4-diCl-Ph | HO-(CH ₂) ₃ -N(HO)-CO-CH ₂ |
| 1-453 | 3,4-diCl-Ph | HO-(CH ₂) ₄ -N(HO)-CO-CH ₂ |
| 1-454 | 3,4-diCl-Ph | HO-(CH ₂) ₅ -N(HO)-CO-CH ₂ |
| 1-455 | 3,4-diCl-Ph | HO-(CH ₂) ₆ -N(HO)-CO-CH ₂ |
| 1-456 | 3,4-diCl-Ph | HO-C(Me)(Me)-(CH ₂) ₂ -N(HO)-CO-CH ₂ |
| 1-457 | 3,4-diCl-Ph | HO-C(Me)(Me)-(CH ₂) ₃ -N(HO)-CO-CH ₂ |
| 1-458 | 3,4-diCl-Ph | HO-(CH ₂) ₂ -N(MeO)-CO-CH ₂ |
| 1-459 | 3,4-diCl-Ph | HO-(CH ₂) ₃ -N(MeO)-CO-CH ₂ |
| 1-460 | 3,4-diCl-Ph | HO-(CH ₂) ₄ -N(MeO)-CO-CH ₂ |
| 1-461 | 3,4-diCl-Ph | HO-(CH ₂) ₅ -N(MeO)-CO-CH ₂ |
| 1-462 | 3,4-diCl-Ph | HO-(CH ₂) ₆ -N(MeO)-CO-CH ₂ |
| 1-463 | 3,4-diCl-Ph | HO-C(Me)(Me)-(CH ₂) ₂ -N(MeO)-CO-CH ₂ |
| 1-464 | 3,4-diCl-Ph | HO-C(Me)(Me)-(CH ₂) ₃ -N(MeO)-CO-CH ₂ |
| 1-465 | 3,4-diCl-Ph | MeO-(CH ₂) ₂ -N(Me)-CO-CH ₂ |
| 1-466 | 3,4-diCl-Ph | MeO-(CH ₂) ₃ -N(Me)-CO-CH ₂ |
| 1-467 | 3,4-diCl-Ph | MeO-(CH ₂) ₄ -N(Me)-CO-CH ₂ |
| 1-468 | 3,4-diCl-Ph | MeO-(CH ₂) ₅ -N(Me)-CO-CH ₂ |
| 1-469 | 3,4-diCl-Ph | MeO-(CH ₂) ₆ -N(Me)-CO-CH ₂ |

| | | |
|-------|-------------|--|
| 1-470 | 3,4-diCl-Ph | MeO-(CH ₂) ₂ -O-(CH ₂) ₂ -N(Me)-CO-CH ₂ |
| 1-471 | 3,4-diCl-Ph | MeO-C(Me)(Me)-(CH ₂) ₃ -N(Me)-CO-CH ₂ |
| 1-472 | 3,4-diCl-Ph | NC-CH ₂ -NH-CO-CH ₂ |
| 1-473 | 3,4-diCl-Ph | NC-(CH ₂) ₂ -NH-CO-CH ₂ |
| 1-474 | 3,4-diCl-Ph | NC-(CH ₂) ₃ -NH-CO-CH ₂ |
| 1-475 | 3,4-diCl-Ph | NC-(CH ₂) ₄ -NH-CO-CH ₂ |
| 1-476 | 3,4-diCl-Ph | NC-(CH ₂) ₅ -NH-CO-CH ₂ |
| 1-477 | 3,4-diCl-Ph | NC-(CH ₂) ₆ -NH-CO-CH ₂ |
| 1-478 | 3,4-diCl-Ph | NC-(CH ₂) ₂ -O-(CH ₂) ₂ -NH-CO-CH ₂ |
| 1-479 | 3,4-diCl-Ph | NC-CH ₂ -N(Me)-CO-CH ₂ |
| 1-480 | 3,4-diCl-Ph | NC-(CH ₂) ₂ -N(Me)-CO-CH ₂ |
| 1-481 | 3,4-diCl-Ph | NC-(CH ₂) ₃ -N(Me)-CO-CH ₂ |
| 1-482 | 3,4-diCl-Ph | NC-(CH ₂) ₄ -N(Me)-CO-CH ₂ |
| 1-483 | 3,4-diCl-Ph | NC-(CH ₂) ₅ -N(Me)-CO-CH ₂ |
| 1-484 | 3,4-diCl-Ph | NC-(CH ₂) ₆ -N(Me)-CO-CH ₂ |
| 1-485 | 3,4-diCl-Ph | NC-(CH ₂) ₂ -O-(CH ₂) ₂ -N(Me)-CO-CH ₂ |
| 1-486 | 3,4-diCl-Ph | HO-CO-CH ₂ -NH-CO-CH ₂ |
| 1-487 | 3,4-diCl-Ph | HO-CO-(CH ₂) ₂ -NH-CO-CH ₂ |
| 1-488 | 3,4-diCl-Ph | HO-CO-(CH ₂) ₃ -NH-CO-CH ₂ |
| 1-489 | 3,4-diCl-Ph | HO-CO-(CH ₂) ₄ -NH-CO-CH ₂ |
| 1-490 | 3,4-diCl-Ph | HO-CO-(CH ₂) ₅ -NH-CO-CH ₂ |
| 1-491 | 3,4-diCl-Ph | HO-CO-(CH ₂) ₆ -NH-CO-CH ₂ |
| 1-492 | 3,4-diCl-Ph | HO-CO-(CH ₂) ₂ -O-(CH ₂) ₂ -NH-CO-CH ₂ |
| 1-493 | 3,4-diCl-Ph | HO-CO-CH ₂ -N(Me)-CO-CH ₂ |
| 1-494 | 3,4-diCl-Ph | HO-CO-(CH ₂) ₂ -N(Me)-CO-CH ₂ |
| 1-495 | 3,4-diCl-Ph | HO-CO-(CH ₂) ₃ -N(Me)-CO-CH ₂ |
| 1-496 | 3,4-diCl-Ph | HO-CO-(CH ₂) ₄ -N(Me)-CO-CH ₂ |
| 1-497 | 3,4-diCl-Ph | HO-CO-(CH ₂) ₅ -N(Me)-CO-CH ₂ |
| 1-498 | 3,4-diCl-Ph | HO-CO-(CH ₂) ₆ -N(Me)-CO-CH ₂ |
| 1-499 | 3,4-diCl-Ph | HO-CO-(CH ₂) ₂ -O-(CH ₂) ₂ -N(Me)-CO-CH ₂ |
| 1-500 | 3,4-diCl-Ph | MeO-CO-CH ₂ -NH-CO-CH ₂ |
| 1-501 | 3,4-diCl-Ph | MeO-CO-(CH ₂) ₂ -NH-CO-CH ₂ |
| 1-502 | 3,4-diCl-Ph | MeO-CO-(CH ₂) ₃ -NH-CO-CH ₂ |
| 1-503 | 3,4-diCl-Ph | MeO-CO-(CH ₂) ₄ -NH-CO-CH ₂ |
| 1-504 | 3,4-diCl-Ph | MeO-CO-(CH ₂) ₅ -NH-CO-CH ₂ |

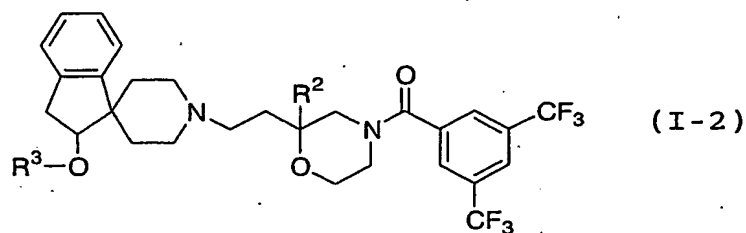
| | | |
|-------|-------------|--|
| 1-505 | 3,4-diCl-Ph | MeO-CO-(CH ₂) ₆ -NH-CO-CH ₂ |
| 1-506 | 3,4-diCl-Ph | MeO-CO-(CH ₂) ₂ -O-(CH ₂) ₂ -NH-CO-CH ₂ |
| 1-507 | 3,4-diCl-Ph | MeO-CO-CH ₂ -N(Me)-CO-CH ₂ |
| 1-508 | 3,4-diCl-Ph | MeO-CO-(CH ₂) ₂ -N(Me)-CO-CH ₂ |
| 1-509 | 3,4-diCl-Ph | MeO-CO-(CH ₂) ₃ -N(Me)-CO-CH ₂ |
| 1-510 | 3,4-diCl-Ph | MeO-CO-(CH ₂) ₄ -N(Me)-CO-CH ₂ |
| 1-511 | 3,4-diCl-Ph | MeO-CO-(CH ₂) ₅ -N(Me)-CO-CH ₂ |
| 1-512 | 3,4-diCl-Ph | MeO-CO-(CH ₂) ₆ -N(Me)-CO-CH ₂ |
| 1-513 | 3,4-diCl-Ph | MeO-CO-(CH ₂) ₂ -O-(CH ₂) ₂ -N(Me)-CO-CH ₂ |
| 1-514 | 3,4-diCl-Ph | H ₂ N-CO-CH ₂ -NH-CO-CH ₂ |
| 1-515 | 3,4-diCl-Ph | H ₂ N-CO-(CH ₂) ₂ -NH-CO-CH ₂ |
| 1-516 | 3,4-diCl-Ph | H ₂ N-CO-(CH ₂) ₃ -NH-CO-CH ₂ |
| 1-517 | 3,4-diCl-Ph | H ₂ N-CO-(CH ₂) ₄ -NH-CO-CH ₂ |
| 1-518 | 3,4-diCl-Ph | H ₂ N-CO-(CH ₂) ₅ -NH-CO-CH ₂ |
| 1-519 | 3,4-diCl-Ph | H ₂ N-CO-(CH ₂) ₆ -NH-CO-CH ₂ |
| 1-520 | 3,4-diCl-Ph | H ₂ N-CO-(CH ₂) ₂ -O-(CH ₂) ₂ -NH-CO-CH ₂ |
| 1-521 | 3,4-diCl-Ph | H ₂ N-CO-CH ₂ -N(Me)-CO-CH ₂ |
| 1-522 | 3,4-diCl-Ph | H ₂ N-CO-(CH ₂) ₂ -N(Me)-CO-CH ₂ |
| 1-523 | 3,4-diCl-Ph | H ₂ N-CO-(CH ₂) ₃ -N(Me)-CO-CH ₂ |
| 1-524 | 3,4-diCl-Ph | H ₂ N-CO-(CH ₂) ₄ -N(Me)-CO-CH ₂ |
| 1-525 | 3,4-diCl-Ph | H ₂ N-CO-(CH ₂) ₅ -N(Me)-CO-CH ₂ |
| 1-526 | 3,4-diCl-Ph | H ₂ N-CO-(CH ₂) ₆ -N(Me)-CO-CH ₂ |
| 1-527 | 3,4-diCl-Ph | H ₂ N-CO-(CH ₂) ₂ -O-(CH ₂) ₂ -N(Me)-CO-CH ₂ |
| 1-528 | 3,4-diCl-Ph | HO-N(Me)-CO-CH ₂ -N(Me)-CO-CH ₂ |
| 1-529 | 3,4-diCl-Ph | HO-N(Me)-CO-(CH ₂) ₂ -N(Me)-CO-CH ₂ |
| 1-530 | 3,4-diCl-Ph | HO-N(Me)-CO-(CH ₂) ₃ -N(Me)-CO-CH ₂ |
| 1-531 | 3,4-diCl-Ph | HO-N(Me)-CO-(CH ₂) ₄ -N(Me)-CO-CH ₂ |
| 1-532 | 3,4-diCl-Ph | HO-N(Me)-CO-(CH ₂) ₅ -N(Me)-CO-CH ₂ |
| 1-533 | 3,4-diCl-Ph | HO-N(Me)-CO-(CH ₂) ₆ -N(Me)-CO-CH ₂ |
| 1-534 | 3,4-diCl-Ph | HO-N(Me)-CO-(CH ₂) ₂ -O-(CH ₂) ₂ -N(Me)-CO-CH ₂ |
| 1-535 | 3,4-diCl-Ph | MeO-N(Me)-CO-CH ₂ -N(Me)-CO-CH ₂ |
| 1-536 | 3,4-diCl-Ph | MeO-N(Me)-CO-(CH ₂) ₂ -N(Me)-CO-CH ₂ |
| 1-537 | 3,4-diCl-Ph | MeO-N(Me)-CO-(CH ₂) ₃ -N(Me)-CO-CH ₂ |
| 1-538 | 3,4-diCl-Ph | MeO-N(Me)-CO-(CH ₂) ₄ -N(Me)-CO-CH ₂ |
| 1-539 | 3,4-diCl-Ph | MeO-N(Me)-CO-(CH ₂) ₅ -N(Me)-CO-CH ₂ |

| | | |
|-------|-------------|--|
| 1-540 | 3,4-diCl-Ph | MeO-N(Me)-CO-(CH ₂) ₆ -N(Me)-CO-CH ₂ |
| 1-541 | 3,4-diCl-Ph | MeO-N(Me)-CO-(CH ₂) ₂ -O-(CH ₂) ₂ -N(Me)-CO-CH ₂ |
| 1-542 | 3,4-diCl-Ph | Ac-CH ₂ -N(Me)-CO-CH ₂ |
| 1-543 | 3,4-diCl-Ph | Ac-(CH ₂) ₂ -N(Me)-CO-CH ₂ |
| 1-544 | 3,4-diCl-Ph | Ac-(CH ₂) ₃ -N(Me)-CO-CH ₂ |
| 1-545 | 3,4-diCl-Ph | Ac-(CH ₂) ₄ -N(Me)-CO-CH ₂ |
| 1-546 | 3,4-diCl-Ph | Ac-(CH ₂) ₅ -N(Me)-CO-CH ₂ |
| 1-547 | 3,4-diCl-Ph | Ac-(CH ₂) ₆ -N(Me)-CO-CH ₂ |
| 1-548 | 3,4-diCl-Ph | Ac-(CH ₂) ₂ -O-(CH ₂) ₂ -N(Me)-CO-CH ₂ |
| 1-549 | 3,4-diCl-Ph | HO-(CH ₂) ₂ -O-N(Me)-CO-CH ₂ |
| 1-550 | 3,4-diCl-Ph | HO-(CH ₂) ₃ -O-N(Me)-CO-CH ₂ |
| 1-551 | 3,4-diCl-Ph | HO-(CH ₂) ₄ -O-N(Me)-CO-CH ₂ |
| 1-552 | 3,4-diCl-Ph | HO-(CH ₂) ₅ -O-N(Me)-CO-CH ₂ |
| 1-553 | 3,4-diCl-Ph | HO-(CH ₂) ₆ -O-N(Me)-CO-CH ₂ |
| 1-554 | 3,4-diCl-Ph | HO-(CH ₂) ₂ -O-(CH ₂) ₂ -O-N(Me)-CO-CH ₂ |
| 1-555 | 3,4-diCl-Ph | (Me) ₂ N-(CH ₂) ₂ -N(Me)-CO-CH ₂ |
| 1-556 | 3,4-diCl-Ph | (Me) ₂ N-(CH ₂) ₃ -N(Me)-CO-CH ₂ |
| 1-557 | 3,4-diCl-Ph | (Me) ₂ N-(CH ₂) ₄ -N(Me)-CO-CH ₂ |
| 1-558 | 3,4-diCl-Ph | (Me) ₂ N-(CH ₂) ₅ -N(Me)-CO-CH ₂ |
| 1-559 | 3,4-diCl-Ph | (Me) ₂ N-(CH ₂) ₆ -N(Me)-CO-CH ₂ |
| 1-560 | 3,4-diCl-Ph | (Me) ₂ N-(CH ₂) ₂ -O-(CH ₂) ₂ -N(Me)-CO-CH ₂ |
| 1-561 | 3,4-diCl-Ph | AcNH-(CH ₂) ₂ -N(Me)-CO-CH ₂ |
| 1-562 | 3,4-diCl-Ph | AcNH-(CH ₂) ₃ -N(Me)-CO-CH ₂ |
| 1-563 | 3,4-diCl-Ph | AcNH-(CH ₂) ₄ -N(Me)-CO-CH ₂ |
| 1-564 | 3,4-diCl-Ph | AcNH-(CH ₂) ₅ -N(Me)-CO-CH ₂ |
| 1-565 | 3,4-diCl-Ph | AcNH-(CH ₂) ₆ -N(Me)-CO-CH ₂ |
| 1-566 | 3,4-diCl-Ph | AcNH-(CH ₂) ₂ -O-(CH ₂) ₂ -N(Me)-CO-CH ₂ |
| 1-567 | 3,4-diCl-Ph | Me-SO ₂ NH-(CH ₂) ₂ -N(Me)-CO-CH ₂ |
| 1-568 | 3,4-diCl-Ph | Me-SO ₂ NH-(CH ₂) ₃ -N(Me)-CO-CH ₂ |
| 1-569 | 3,4-diCl-Ph | Me-SO ₂ NH-(CH ₂) ₄ -N(Me)-CO-CH ₂ |
| 1-570 | 3,4-diCl-Ph | Me-SO ₂ NH-(CH ₂) ₅ -N(Me)-CO-CH ₂ |
| 1-571 | 3,4-diCl-Ph | Me-SO ₂ NH-(CH ₂) ₆ -N(Me)-CO-CH ₂ |
| 1-572 | 3,4-diCl-Ph | Me-SO ₂ NH-(CH ₂) ₂ -O-(CH ₂) ₂ -N(Me)-CO-CH ₂ |
| 1-573 | 3,4-diCl-Ph | 2-(HO-(CH ₂) ₂)-Pyrr-CO-CH ₂ |
| 1-574 | 3,4-diCl-Ph | 2-(HO-(CH ₂) ₃)-Pyrr-CO-CH ₂ |

| | | |
|-------|-------------|---|
| 1-575 | 3,4-diCl-Ph | 2-(HO-(CH ₂) ₄)-Pyrr-CO-CH ₂ |
| 1-576 | 3,4-diCl-Ph | 2-(HO-CO-CH ₂)-Pyrr-CO-CH ₂ |
| 1-577 | 3,4-diCl-Ph | 2-(HO-CO-(CH ₂) ₂)-Pyrr-CO-CH ₂ |
| 1-578 | 3,4-diCl-Ph | 2-(HO-CO-(CH ₂) ₃)-Pyrr-CO-CH ₂ |
| 1-579 | 3,4-diCl-Ph | 4-Oxo-Pip-CO-CH ₂ |
| 1-580 | 3,4-diCl-Ph | 4-HO-Pip-CO-CH ₂ |
| 1-581 | 3,4-diCl-Ph | 4-(HO-CH ₂)-Pip-CO-CH ₂ |
| 1-582 | 3,4-diCl-Ph | 4-(HO-(CH ₂) ₂)-Pip-CO-CH ₂ |
| 1-583 | 3,4-diCl-Ph | 4-(HO-(CH ₂) ₃)-Pip-CO-CH ₂ |
| 1-584 | 3,4-diCl-Ph | 4-(HO-(CH ₂) ₄)-Pip-CO-CH ₂ |
| 1-585 | 3,4-diCl-Ph | 4-(HO-CH ₂ -O)-Pip-CO-CH ₂ |
| 1-586 | 3,4-diCl-Ph | 4-(HO-(CH ₂) ₂ -O)-Pip-CO-CH ₂ |
| 1-587 | 3,4-diCl-Ph | 4-(HO-(CH ₂) ₃ -O)-Pip-CO-CH ₂ |
| 1-588 | 3,4-diCl-Ph | 4-H ₂ N-Pip-CO-CH ₂ |
| 1-589 | 3,4-diCl-Ph | 4-(AcNH)-Pip-CO-CH ₂ |
| 1-590 | 3,4-diCl-Ph | 4-(HO-CH ₂ -CONH)-Pip-CO-CH ₂ |
| 1-591 | 3,4-diCl-Ph | 4-(HO-(CH ₂) ₂ -O-CH ₂)-Pip-CO-CH ₂ |
| 1-592 | 3,4-diCl-Ph | 4-(HO-CO)-Pip-CO-CH ₂ |
| 1-593 | 3,4-diCl-Ph | 4-(HO-CO-CH ₂)-Pip-CO-CH ₂ |
| 1-594 | 3,4-diCl-Ph | 4-(HO-CO-(CH ₂) ₂)-Pip-CO-CH ₂ |
| 1-595 | 3,4-diCl-Ph | 4-(HO-CO-(CH ₂) ₃)-Pip-CO-CH ₂ |
| 1-596 | 3,4-diCl-Ph | 4-(HO-CO-(CH ₂) ₄)-Pip-CO-CH ₂ |
| 1-597 | 3,4-diCl-Ph | 4-(H ₂ N-CO)-Pip-CO-CH ₂ |
| 1-598 | 3,4-diCl-Ph | 4-(H ₂ N-CO-CH ₂)-Pip-CO-CH ₂ |
| 1-599 | 3,4-diCl-Ph | 4-(H ₂ N-CO-(CH ₂) ₂)-Pip-CO-CH ₂ |
| 1-600 | 3,4-diCl-Ph | 4-(H ₂ N-CO-(CH ₂) ₃)-Pip-CO-CH ₂ |
| 1-601 | 3,4-diCl-Ph | 4-(H ₂ N-CO-(CH ₂) ₄)-Pip-CO-CH ₂ |
| 1-602 | 3,4-diCl-Ph | 4-(HO-N(Me)-CO)-Pip-CO-CH ₂ |
| 1-603 | 3,4-diCl-Ph | 4-(HO-N(Me)-CO-CH ₂)-Pip-CO-CH ₂ |
| 1-604 | 3,4-diCl-Ph | 4-(HO-N(Me)-CO-(CH ₂) ₂)-Pip-CO-CH ₂ |
| 1-605 | 3,4-diCl-Ph | 4-(HO-N(Me)-CO-(CH ₂) ₃)-Pip-CO-CH ₂ |
| 1-606 | 3,4-diCl-Ph | 4-(HO-N(Me)-CO-(CH ₂) ₄)-Pip-CO-CH ₂ |
| 1-607 | 3,4-diCl-Ph | 4-(MeO-N(Me)-CO)-Pip-CO-CH ₂ |
| 1-608 | 3,4-diCl-Ph | 4-(MeO-N(Me)-CO-CH ₂)-Pip-CO-CH ₂ |
| 1-609 | 3,4-diCl-Ph | 4-(MeO-N(Me)-CO-(CH ₂) ₂)-Pip-CO-CH ₂ |

| | | |
|-------|-------------|---|
| 1-610 | 3,4-diCl-Ph | 4-(MeO-N(Me)-CO-(CH ₂) ₃)-Pip-CO-CH ₂ |
| 1-611 | 3,4-diCl-Ph | 4-(MeO-N(Me)-CO-(CH ₂) ₄)-Pip-CO-CH ₂ |
| 1-612 | 3,4-diCl-Ph | 3-Oxo-Pipr-CO-CH ₂ |
| 1-613 | 3,4-diCl-Ph | 4-Ac-Pipr-CO-CH ₂ |
| 1-614 | 3,4-diCl-Ph | 4-(HO-(CH ₂) ₂)-Pipr-CO-CH ₂ |
| 1-615 | 3,4-diF-Ph | 3-(HO-(CH ₂) ₂)-Pyrr-CO-CH ₂ |
| 1-616 | 3,4-diF-Ph | 3-(HO-(CH ₂) ₃)-Pyrr-CO-CH ₂ |
| 1-617 | 3,4-diF-Ph | 3-(HO-(CH ₂) ₄)-Pyrr-CO-CH ₂ |
| 1-618 | 3,4-diF-Ph | 3-(HO-CO-CH ₂)-Pyrr-CO-CH ₂ |
| 1-619 | 3,4-diF-Ph | 3-(HO-CO-(CH ₂) ₂)-Pyrr-CO-CH ₂ |
| 1-620 | 3,4-diF-Ph | 3-(HO-CO-(CH ₂) ₃)-Pyrr-CO-CH ₂ |
| 1-621 | 3,4-diF-Ph | 3-(HO-CH ₂)-Pip-CO-CH ₂ |
| 1-622 | 3,4-diF-Ph | 3-(HO-(CH ₂) ₂)-Pip-CO-CH ₂ |
| 1-623 | 3,4-diF-Ph | 3-(HO-(CH ₂) ₃)-Pip-CO-CH ₂ |
| 1-624 | 3,4-diF-Ph | 3-(HO-(CH ₂) ₄)-Pip-CO-CH ₂ |
| 1-625 | 3,4-diF-Ph | 3-(HO-CH ₂ -O)-Pip-CO-CH ₂ |
| 1-626 | 3,4-diF-Ph | 3-(HO-(CH ₂) ₂ -O)-Pip-CO-CH ₂ |
| 1-627 | 3,4-diF-Ph | 3-(HO-(CH ₂) ₃ -O)-Pip-CO-CH ₂ |
| 1-628 | 3,4-diF-Ph | 3-(HO-CH ₂ -CONH)-Pip-CO-CH ₂ |
| 1-629 | 3,4-diF-Ph | 3-(HO-(CH ₂) ₂ -O-CH ₂)-Pip-CO-CH ₂ |
| 1-630 | 3,4-diF-Ph | 3-(HO-N(Me)-CO)-Pip-CO-CH ₂ |
| 1-631 | 3,4-diF-Ph | 3-(HO-N(Me)-CO-CH ₂)-Pip-CO-CH ₂ |
| 1-632 | 3,4-diF-Ph | 3-(HO-N(Me)-CO-(CH ₂) ₂)-Pip-CO-CH ₂ |
| 1-633 | 3,4-diF-Ph | 3-(HO-N(Me)-CO-(CH ₂) ₃)-Pip-CO-CH ₂ |
| 1-634 | 3,4-diF-Ph | 3-(HO-N(Me)-CO-(CH ₂) ₄)-Pip-CO-CH ₂ |
| 1-635 | 3,4-diF-Ph | 3-(MeO-N(Me)-CO)-Pip-CO-CH ₂ |
| 1-636 | 3,4-diF-Ph | 3-(MeO-N(Me)-CO-CH ₂)-Pip-CO-CH ₂ |
| 1-637 | 3,4-diF-Ph | 3-(MeO-N(Me)-CO-(CH ₂) ₂)-Pip-CO-CH ₂ |
| 1-638 | 3,4-diF-Ph | 3-(MeO-N(Me)-CO-(CH ₂) ₃)-Pip-CO-CH ₂ |
| 1-639 | 3,4-diF-Ph | 3-(MeO-N(Me)-CO-(CH ₂) ₄)-Pip-CO-CH ₂ |
| 1-640 | 3,4-diF-Ph | 3-(HO-(CH ₂) ₂)-Pipr-CO-CH ₂ |
| 1-641 | 3,4-diCl-Ph | 3-(HO-(CH ₂) ₂)-Pyrr-CO-CH ₂ |
| 1-642 | 3,4-diCl-Ph | 3-(HO-(CH ₂) ₃)-Pyrr-CO-CH ₂ |
| 1-643 | 3,4-diCl-Ph | 3-(HO-(CH ₂) ₄)-Pyrr-CO-CH ₂ |
| 1-644 | 3,4-diCl-Ph | 3-(HO-CO-CH ₂)-Pyrr-CO-CH ₂ |

| | | |
|-------|-------------|--|
| 1-645 | 3,4-diCl-Ph | 3-(HO-CO-(CH ₂) ₂)-Pyr-CH ₂ |
| 1-646 | 3,4-diCl-Ph | 3-(HO-CO-(CH ₂) ₃)-Pyr-CH ₂ |
| 1-647 | 3,4-diCl-Ph | 3-(HO-CH ₂)-Pip-CH ₂ |
| 1-648 | 3,4-diCl-Ph | 3-(HO-(CH ₂) ₂)-Pip-CH ₂ |
| 1-649 | 3,4-diCl-Ph | 3-(HO-(CH ₂) ₃)-Pip-CH ₂ |
| 1-650 | 3,4-diCl-Ph | 3-(HO-(CH ₂) ₄)-Pip-CH ₂ |
| 1-651 | 3,4-diCl-Ph | 3-(HO-CH ₂ -O)-Pip-CH ₂ |
| 1-652 | 3,4-diCl-Ph | 3-(HO-(CH ₂) ₂ -O)-Pip-CH ₂ |
| 1-653 | 3,4-diCl-Ph | 3-(HO-(CH ₂) ₃ -O)-Pip-CH ₂ |
| 1-654 | 3,4-diCl-Ph | 3-(HO-CH ₂ -CONH)-Pip-CH ₂ |
| 1-655 | 3,4-diCl-Ph | 3-(HO-(CH ₂) ₂ -O-CH ₂)-Pip-CH ₂ |
| 1-656 | 3,4-diCl-Ph | 3-(HO-N(Me)-CO)-Pip-CH ₂ |
| 1-657 | 3,4-diCl-Ph | 3-(HO-N(Me)-CO-CH ₂)-Pip-CH ₂ |
| 1-658 | 3,4-diCl-Ph | 3-(HO-N(Me)-CO-(CH ₂) ₂)-Pip-CH ₂ |
| 1-659 | 3,4-diCl-Ph | 3-(HO-N(Me)-CO-(CH ₂) ₃)-Pip-CH ₂ |
| 1-660 | 3,4-diCl-Ph | 3-(HO-N(Me)-CO-(CH ₂) ₄)-Pip-CH ₂ |
| 1-661 | 3,4-diCl-Ph | 3-(MeO-N(Me)-CO)-Pip-CH ₂ |
| 1-662 | 3,4-diCl-Ph | 3-(MeO-N(Me)-CO-CH ₂)-Pip-CH ₂ |
| 1-663 | 3,4-diCl-Ph | 3-(MeO-N(Me)-CO-(CH ₂) ₂)-Pip-CH ₂ |
| 1-664 | 3,4-diCl-Ph | 3-(MeO-N(Me)-CO-(CH ₂) ₃)-Pip-CH ₂ |
| 1-665 | 3,4-diCl-Ph | 3-(MeO-N(Me)-CO-(CH ₂) ₄)-Pip-CH ₂ |
| 1-666 | 3,4-diCl-Ph | 3-(HO-(CH ₂) ₂)-Pipr-CH ₂ |



[化合物表 2]

| 化合物 番 号 | R ² | R ³ |
|------------|----------------|-----------------------------|
| 2-1 | 3,4-diF-Ph | Me-CO-O-CH ₂ -CO |
| 2-2 | 3,4-diF-Ph | Me-CO |
| 2-3 | 3,4-diF-Ph | Et-CO |

| | | |
|------|------------|---|
| 2-4 | 3,4-diF-Ph | Pr-CO |
| 2-5 | 3,4-diF-Ph | iPr-CO |
| 2-6 | 3,4-diF-Ph | Bu-CO |
| 2-7 | 3,4-diF-Ph | iBu-CO |
| 2-8 | 3,4-diF-Ph | Pn-CO |
| 2-9 | 3,4-diF-Ph | iPn-CO |
| 2-10 | 3,4-diF-Ph | tBu-CH ₂ -CO |
| 2-11 | 3,4-diF-Ph | cPr-CO |
| 2-12 | 3,4-diF-Ph | cBu-CO |
| 2-13 | 3,4-diF-Ph | cPn-CO |
| 2-14 | 3,4-diF-Ph | cHx-CO |
| 2-15 | 3,4-diF-Ph | MeO-CH ₂ -CO |
| 2-16 | 3,4-diF-Ph | Mor-CH ₂ -CO |
| 2-17 | 3,4-diF-Ph | Mor-(CH ₂) ₂ -CO |
| 2-18 | 3,4-diF-Ph | Mor-(CH ₂) ₃ -CO |
| 2-19 | 3,4-diF-Ph | Pip-CH ₂ -CO |
| 2-20 | 3,4-diF-Ph | Pip-(CH ₂) ₂ -CO |
| 2-21 | 3,4-diF-Ph | Pip-(CH ₂) ₃ -CO |
| 2-22 | 3,4-diF-Ph | Pipr-CH ₂ -CO |
| 2-23 | 3,4-diF-Ph | Pipr-(CH ₂) ₂ -CO |
| 2-24 | 3,4-diF-Ph | Pipr-(CH ₂) ₃ -CO |
| 2-25 | 3,4-diF-Ph | EtO-CO |
| 2-26 | 3,4-diF-Ph | MeO-(CH ₂) ₂ -O-CO |
| 2-27 | 3,4-diF-Ph | F-(CH ₂) ₂ -O-CO |
| 2-28 | 3,4-diF-Ph | Propargyl-O-CO |
| 2-29 | 3,4-diF-Ph | EtO-CO-CH ₂ -NH-CO |
| 2-30 | 3,4-diF-Ph | EtO-CO-(CH ₂) ₂ -NH-CO |
| 2-31 | 3,4-diF-Ph | EtO-CO-(CH ₂) ₃ -NH-CO |
| 2-32 | 3,4-diF-Ph | Et-NH-CO |
| 2-33 | 3,4-diF-Ph | HO-(CH ₂) ₂ -N(Me)-CH ₂ -CO |
| 2-34 | 3,4-diF-Ph | EtO-(CH ₂) ₂ -NH-CH ₂ -CO |
| 2-35 | 3,4-diF-Ph | Me-NH-CH ₂ -CO |
| 2-36 | 3,4-diF-Ph | Et-NH-CH ₂ -CO |
| 2-37 | 3,4-diF-Ph | Pr-NH-CH ₂ -CO |
| 2-38 | 3,4-diF-Ph | iPr-NH-CH ₂ -CO |

| | | |
|------|------------|---|
| 2-39 | 3,4-diF-Ph | (Me) ₂ N-CH ₂ -CO |
| 2-40 | 3,4-diF-Ph | (Et) ₂ N-CH ₂ -CO |
| 2-41 | 3,4-diF-Ph | (Pr) ₂ N-CH ₂ -CO |
| 2-42 | 3,4-diF-Ph | (iPr) ₂ N-CH ₂ -CO |
| 2-43 | 3,4-diF-Ph | (MeO-CH ₂) ₂ N-CH ₂ -CO |
| 2-44 | 3,4-diF-Ph | (MeO-CH ₂ -CH ₂) ₂ N-CH ₂ -CO |
| 2-45 | 3,4-diF-Ph | Aze-CH ₂ -CO |
| 2-46 | 3,4-diF-Ph | Pyrr-CH ₂ -CO |
| 2-47 | 3,4-diF-Ph | Pip-CH ₂ -CO |
| 2-48 | 3,4-diF-Ph | 4-(H ₂ NCO)-Pip-CH ₂ -CO |
| 2-49 | 3,4-diF-Ph | 4-(HO-CH ₂)-Pip-CH ₂ -CO |
| 2-50 | 3,4-diF-Ph | 4-(HO-CH ₂ -CH ₂)-Pip-CH ₂ -CO |
| 2-51 | 3,4-diF-Ph | HO-CO-CH ₂ |
| 2-52 | 3,4-diF-Ph | MeO-CO-CH ₂ |
| 2-53 | 3,4-diF-Ph | EtO-CO-CH ₂ |
| 2-54 | 3,4-diF-Ph | H ₂ N-CO-CH ₂ |
| 2-55 | 3,4-diF-Ph | (Me) ₂ N-CO-CH ₂ |
| 2-56 | 3,4-diF-Ph | (Et) ₂ N-CO-CH ₂ |
| 2-57 | 3,4-diF-Ph | (HO-CH ₂ -CH ₂) ₂ N-CO-CH ₂ |
| 2-58 | 3,4-diF-Ph | HO-CH ₂ -CH ₂ -NH-CO-CH ₂ |
| 2-59 | 3,4-diF-Ph | HO-CH ₂ -CH ₂ -N(Me)-CO-CH ₂ |
| 2-60 | 3,4-diF-Ph | Mor-CO-CH ₂ |
| 2-61 | 3,4-diF-Ph | Pip-CO-CH ₂ |
| 2-62 | 3,4-diF-Ph | Pipr-CO-CH ₂ |
| 2-63 | 3,4-diF-Ph | HO-(CH ₂) ₂ |
| 2-64 | 3,4-diF-Ph | H ₂ N-(CH ₂) ₂ |
| 2-65 | 3,4-diF-Ph | (Me) ₂ N-(CH ₂) ₂ |
| 2-66 | 3,4-diF-Ph | (Et) ₂ N-(CH ₂) ₂ |
| 2-67 | 3,4-diF-Ph | (HO-CH ₂ -CH ₂) ₂ N-(CH ₂) ₂ |
| 2-68 | 3,4-diF-Ph | HO-CH ₂ -CH ₂ -NH-(CH ₂) ₂ |
| 2-69 | 3,4-diF-Ph | HO-CH ₂ -CH ₂ -N(Me)-(CH ₂) ₂ |
| 2-70 | 3,4-diF-Ph | Mor-(CH ₂) ₂ |
| 2-71 | 3,4-diF-Ph | Pip-(CH ₂) ₂ |
| 2-72 | 3,4-diF-Ph | Pipr-(CH ₂) ₂ |
| 2-73 | 3,4-diF-Ph | H ₂ N-CO-NH-CO |

| | | |
|-------|-------------|--|
| 2-74 | 3,4-diF-Ph | (Me) ₂ N-CO-NH-CO |
| 2-75 | 3,4-diF-Ph | (Et) ₂ N-CO-NH-CO |
| 2-76 | 3,4-diF-Ph | (HO-CH ₂ -CH ₂) ₂ N-CO-NH-CO |
| 2-77 | 3,4-diF-Ph | HO-CH ₂ -CH ₂ -NH-CO-NH-CO |
| 2-78 | 3,4-diF-Ph | HO-CH ₂ -CH ₂ -N(Me)-CO-NH-CO |
| 2-79 | 3,4-diF-Ph | Mor-CO-NH-CO |
| 2-80 | 3,4-diF-Ph | Pip-CO-NH-CO |
| 2-81 | 3,4-diF-Ph | Pipr-CO-NH-CO |
| 2-82 | 3,4-diF-Ph | H ₂ N-SO ₂ -NH-CO |
| 2-83 | 3,4-diF-Ph | (Me) ₂ N-SO ₂ -NH-CO |
| 2-84 | 3,4-diF-Ph | (Et) ₂ N-SO ₂ -NH-CO |
| 2-85 | 3,4-diF-Ph | (HO-CH ₂ -CH ₂) ₂ N-SO ₂ -NH-CO |
| 2-86 | 3,4-diF-Ph | HO-CH ₂ -CH ₂ -NH-SO ₂ -NH-CO |
| 2-87 | 3,4-diF-Ph | HO-CH ₂ -CH ₂ -N(Me)-SO ₂ -NH-CO |
| 2-88 | 3,4-diF-Ph | Mor-SO ₂ -NH-CO |
| 2-89 | 3,4-diF-Ph | Pip-SO ₂ -NH-CO |
| 2-90 | 3,4-diF-Ph | Pipr-SO ₂ -NH-CO |
| 2-91 | 3,4-diF-Ph | Mor-CH ₂ -CO-NH-CO |
| 2-92 | 3,4-diF-Ph | Pip-CH ₂ -CO-NH-CO |
| 2-93 | 3,4-diF-Ph | Pipr-CH ₂ -CO-NH-CO |
| 2-94 | 3,4-diF-Ph | H ₂ N-CO |
| 2-95 | 3,4-diF-Ph | MeO-(CH ₂) ₂ -O-CH ₂ |
| 2-96 | 3,4-diF-Ph | MeO-CH ₂ |
| 2-97 | 3,4-diCl-Ph | Me-CO-O-CH ₂ -CO |
| 2-98 | 3,4-diCl-Ph | Me-CO |
| 2-99 | 3,4-diCl-Ph | Et-CO |
| 2-100 | 3,4-diCl-Ph | Pr-CO |
| 2-101 | 3,4-diCl-Ph | iPr-CO |
| 2-102 | 3,4-diCl-Ph | Bu-CO |
| 2-103 | 3,4-diCl-Ph | iBu-CO |
| 2-104 | 3,4-diCl-Ph | Pn-CO |
| 2-105 | 3,4-diCl-Ph | iPn-CO |
| 2-106 | 3,4-diCl-Ph | tBu-CH ₂ -CO |
| 2-107 | 3,4-diCl-Ph | cPr-CO |
| 2-108 | 3,4-diCl-Ph | cBu-CO |

| | | |
|-------|-------------|--|
| 2-109 | 3,4-diCl-Ph | cPn-CO |
| 2-110 | 3,4-diCl-Ph | cHx-CO |
| 2-111 | 3,4-diCl-Ph | MeO-CH ₂ -CO |
| 2-112 | 3,4-diCl-Ph | Mor-CH ₂ -CO |
| 2-113 | 3,4-diCl-Ph | Mor-(CH ₂) ₂ -CO |
| 2-114 | 3,4-diCl-Ph | Mor-(CH ₂) ₃ -CO |
| 2-115 | 3,4-diCl-Ph | Pip-CH ₂ -CO |
| 2-116 | 3,4-diCl-Ph | Pip-(CH ₂) ₂ -CO |
| 2-117 | 3,4-diCl-Ph | Pip-(CH ₂) ₃ -CO |
| 2-118 | 3,4-diCl-Ph | Pipr-CH ₂ -CO |
| 2-119 | 3,4-diCl-Ph | Pipr-(CH ₂) ₂ -CO |
| 2-120 | 3,4-diCl-Ph | Pipr-(CH ₂) ₃ -CO |
| 2-121 | 3,4-diCl-Ph | EtO-CO |
| 2-122 | 3,4-diCl-Ph | MeO-(CH ₂) ₂ -O-CO |
| 2-123 | 3,4-diCl-Ph | F-(CH ₂) ₂ -O-CO |
| 2-124 | 3,4-diCl-Ph | Propargyl-O-CO |
| 2-125 | 3,4-diCl-Ph | EtO-CO-CH ₂ -NH-CO |
| 2-126 | 3,4-diCl-Ph | EtO-CO-(CH ₂) ₂ -NH-CO |
| 2-127 | 3,4-diCl-Ph | EtO-CO-(CH ₂) ₃ -NH-CO |
| 2-128 | 3,4-diCl-Ph | Et-NH-CO |
| 2-129 | 3,4-diCl-Ph | HO-(CH ₂) ₂ -N(Me)-CH ₂ -CO |
| 2-130 | 3,4-diCl-Ph | EtO-(CH ₂) ₃ -NH-CH ₂ -CO |
| 2-131 | 3,4-diCl-Ph | Me-NH-CH ₂ -CO |
| 2-132 | 3,4-diCl-Ph | Et-NH-CH ₂ -CO |
| 2-133 | 3,4-diCl-Ph | Pr-NH-CH ₂ -CO |
| 2-134 | 3,4-diCl-Ph | iPr-NH-CH ₂ -CO |
| 2-135 | 3,4-diCl-Ph | (Me) ₂ N-CH ₂ -CO |
| 2-136 | 3,4-diCl-Ph | (Et) ₂ N-CH ₂ -CO |
| 2-137 | 3,4-diCl-Ph | (Pr) ₂ N-CH ₂ -CO |
| 2-138 | 3,4-diCl-Ph | (iPr) ₂ N-CH ₂ -CO |
| 2-139 | 3,4-diCl-Ph | (MeO-CH ₂) ₂ N-CH ₂ -CO |
| 2-140 | 3,4-diCl-Ph | (MeO-CH ₂ -CH ₂) ₂ N-CH ₂ -CO |
| 2-141 | 3,4-diCl-Ph | Aze-CH ₂ -CO |
| 2-142 | 3,4-diCl-Ph | Pyrr-CH ₂ -CO |
| 2-143 | 3,4-diCl-Ph | Pip-CH ₂ -CO |

| | | |
|-------|-------------|---|
| 2-144 | 3,4-diCl-Ph | 4-(H ₂ NCO)-Pip-CH ₂ -CO |
| 2-145 | 3,4-diCl-Ph | 4-(HO-CH ₂)-Pip-CH ₂ -CO |
| 2-146 | 3,4-diCl-Ph | 4-(HO-CH ₂ -CH ₂)-Pip-CH ₂ -CO |
| 2-147 | 3,4-diCl-Ph | HO-CO-CH ₂ |
| 2-148 | 3,4-diCl-Ph | MeO-CO-CH ₂ |
| 2-149 | 3,4-diCl-Ph | EtO-CO-CH ₂ |
| 2-150 | 3,4-diCl-Ph | H ₂ N-CO-CH ₂ |
| 2-151 | 3,4-diCl-Ph | (Me) ₂ N-CO-CH ₂ |
| 2-152 | 3,4-diCl-Ph | (Et) ₂ N-CO-CH ₂ |
| 2-153 | 3,4-diCl-Ph | (HO-CH ₂ -CH ₂) ₂ N-CO-CH ₂ |
| 2-154 | 3,4-diCl-Ph | HO-CH ₂ -CH ₂ -NH-CO-CH ₂ |
| 2-155 | 3,4-diCl-Ph | HO-CH ₂ -CH ₂ -N(Me)-CO-CH ₂ |
| 2-156 | 3,4-diCl-Ph | Mor-CO-CH ₂ |
| 2-157 | 3,4-diCl-Ph | Pip-CO-CH ₂ |
| 2-158 | 3,4-diCl-Ph | Pipr-CO-CH ₂ |
| 2-159 | 3,4-diCl-Ph | HO-(CH ₂) ₂ |
| 2-160 | 3,4-diCl-Ph | H ₂ N-(CH ₂) ₂ |
| 2-161 | 3,4-diCl-Ph | (Me) ₂ N-(CH ₂) ₂ |
| 2-162 | 3,4-diCl-Ph | (Et) ₂ N-(CH ₂) ₂ |
| 2-163 | 3,4-diCl-Ph | (HO-CH ₂ -CH ₂) ₂ N-(CH ₂) ₂ |
| 2-164 | 3,4-diCl-Ph | HO-CH ₂ -CH ₂ -NH-(CH ₂) ₂ |
| 2-165 | 3,4-diCl-Ph | HO-CH ₂ -CH ₂ -N(Me)-(CH ₂) ₂ |
| 2-166 | 3,4-diCl-Ph | Mor-(CH ₂) ₂ |
| 2-167 | 3,4-diCl-Ph | Pip-(CH ₂) ₂ |
| 2-168 | 3,4-diCl-Ph | Pipr-(CH ₂) ₂ |
| 2-169 | 3,4-diCl-Ph | H ₂ N-CO-NH-CO |
| 2-170 | 3,4-diCl-Ph | (Me) ₂ N-CO-NH-CO |
| 2-171 | 3,4-diCl-Ph | (Et) ₂ N-CO-NH-CO |
| 2-172 | 3,4-diCl-Ph | (HO-CH ₂ -CH ₂) ₂ N-CO-NH-CO |
| 2-173 | 3,4-diCl-Ph | HO-CH ₂ -CH ₂ -NH-CO-NH-CO |
| 2-174 | 3,4-diCl-Ph | HO-CH ₂ -CH ₂ -N(Me)-CO-NH-CO |
| 2-175 | 3,4-diCl-Ph | Mor-CO-NH-CO |
| 2-176 | 3,4-diCl-Ph | Pip-CO-NH-CO |
| 2-177 | 3,4-diCl-Ph | Pipr-CO-NH-CO |
| 2-178 | 3,4-diCl-Ph | H ₂ N-SO ₂ -NH-CO |

| | | |
|-------|-------------|---|
| 2-179 | 3,4-diCl-Ph | (Me) ₂ N-SO ₂ -NH-CO |
| 2-180 | 3,4-diCl-Ph | (Et) ₂ N-SO ₂ -NH-CO |
| 2-181 | 3,4-diCl-Ph | (HO-CH ₂ -CH ₂) ₂ N-SO ₂ -NH-CO |
| 2-182 | 3,4-diCl-Ph | HO-CH ₂ -CH ₂ -NH-SO ₂ -NH-CO |
| 2-183 | 3,4-diCl-Ph | HO-CH ₂ -CH ₂ -N(Me)-SO ₂ -NH-CO |
| 2-184 | 3,4-diCl-Ph | Mor-SO ₂ -NH-CO |
| 2-185 | 3,4-diCl-Ph | Pip-SO ₂ -NH-CO |
| 2-186 | 3,4-diCl-Ph | Pipr-SO ₂ -NH-CO |
| 2-187 | 3,4-diCl-Ph | Mor-CH ₂ -CO-NH-CO |
| 2-188 | 3,4-diCl-Ph | Pip-CH ₂ -CO-NH-CO |
| 2-189 | 3,4-diCl-Ph | Pipr-CH ₂ -CO-NH-CO |
| 2-190 | 3,4-diCl-Ph | H ₂ N-CO |
| 2-191 | 3,4-diCl-Ph | MeO-(CH ₂) ₂ -O-CH ₂ |
| 2-192 | 3,4-diCl-Ph | MeO-CH ₂ |
| 2-193 | 3,4-diF-Ph | MeO-NH-CO-CH ₂ |
| 2-194 | 3,4-diF-Ph | EtO-NH-CO-CH ₂ |
| 2-195 | 3,4-diF-Ph | PrO-NH-CO-CH ₂ |
| 2-196 | 3,4-diF-Ph | BuO-NH-CO-CH ₂ |
| 2-197 | 3,4-diF-Ph | PnO-NH-CO-CH ₂ |
| 2-198 | 3,4-diF-Ph | HxO-NH-CO-CH ₂ |
| 2-199 | 3,4-diF-Ph | HO-(CH ₂) ₃ -NH-CO-CH ₂ |
| 2-200 | 3,4-diF-Ph | HO-(CH ₂) ₄ -NH-CO-CH ₂ |
| 2-201 | 3,4-diF-Ph | HO-(CH ₂) ₅ -NH-CO-CH ₂ |
| 2-202 | 3,4-diF-Ph | HO-(CH ₂) ₂ -O-(CH ₂) ₂ -NH-CO-CH ₂ |
| 2-203 | 3,4-diF-Ph | Me-CH(OH)-(CH ₂) ₃ -NH-CO-CH ₂ |
| 2-204 | 3,4-diF-Ph | HO-(CH ₂) ₆ -NH-CO-CH ₂ |
| 2-205 | 3,4-diF-Ph | HO-C(Me)(Me)-(CH ₂) ₃ -NH-CO-CH ₂ |
| 2-206 | 3,4-diF-Ph | HO-(CH ₂) ₃ -N(Me)-CO-CH ₂ |
| 2-207 | 3,4-diF-Ph | HO-(CH ₂) ₄ -N(Me)-CO-CH ₂ |
| 2-208 | 3,4-diF-Ph | HO-(CH ₂) ₅ -N(Me)-CO-CH ₂ |
| 2-209 | 3,4-diF-Ph | Me-CH(OH)-(CH ₂) ₃ -N(Me)-CO-CH ₂ |
| 2-210 | 3,4-diF-Ph | HO-(CH ₂) ₆ -N(Me)-CO-CH ₂ |
| 2-211 | 3,4-diF-Ph | HO-(CH ₂) ₂ -O-(CH ₂) ₂ -N(Me)-CO-CH ₂ |
| 2-212 | 3,4-diF-Ph | HO-C(Me)(Me)-(CH ₂) ₃ -N(Me)-CO-CH ₂ |
| 2-213 | 3,4-diF-Ph | HO-(CH ₂) ₂ -N(Et)-CO-CH ₂ |

| | | |
|-------|------------|--|
| 2-214 | 3,4-diF-Ph | HO-(CH ₂) ₃ -N(Et)-CO-CH ₂ |
| 2-215 | 3,4-diF-Ph | HO-(CH ₂) ₄ -N(Et)-CO-CH ₂ |
| 2-216 | 3,4-diF-Ph | HO-(CH ₂) ₅ -N(Et)-CO-CH ₂ |
| 2-217 | 3,4-diF-Ph | HO-(CH ₂) ₆ -N(Et)-CO-CH ₂ |
| 2-218 | 3,4-diF-Ph | HO-(CH ₂) ₂ -O-(CH ₂) ₂ -N(Et)-CO-CH ₂ |
| 2-219 | 3,4-diF-Ph | HO-C(Me)(Me)-(CH ₂) ₃ -N(Et)-CO-CH ₂ |
| 2-220 | 3,4-diF-Ph | HO-(CH ₂) ₂ -N(Pr)-CO-CH ₂ |
| 2-221 | 3,4-diF-Ph | HO-(CH ₂) ₃ -N(Pr)-CO-CH ₂ |
| 2-222 | 3,4-diF-Ph | HO-(CH ₂) ₄ -N(Pr)-CO-CH ₂ |
| 2-223 | 3,4-diF-Ph | HO-(CH ₂) ₅ -N(Pr)-CO-CH ₂ |
| 2-224 | 3,4-diF-Ph | HO-(CH ₂) ₆ -N(Pr)-CO-CH ₂ |
| 2-225 | 3,4-diF-Ph | HO-(CH ₂) ₂ -O-(CH ₂) ₂ -N(Pr)-CO-CH ₂ |
| 2-226 | 3,4-diF-Ph | HO-C(Me)(Me)-(CH ₂) ₃ -N(Pr)-CO-CH ₂ |
| 2-227 | 3,4-diF-Ph | HO-(CH ₂) ₂ -N(Bu)-CO-CH ₂ |
| 2-228 | 3,4-diF-Ph | HO-(CH ₂) ₃ -N(Bu)-CO-CH ₂ |
| 2-229 | 3,4-diF-Ph | HO-(CH ₂) ₄ -N(Bu)-CO-CH ₂ |
| 2-230 | 3,4-diF-Ph | HO-(CH ₂) ₅ -N(Bu)-CO-CH ₂ |
| 2-231 | 3,4-diF-Ph | HO-(CH ₂) ₆ -N(Bu)-CO-CH ₂ |
| 2-232 | 3,4-diF-Ph | HO-(CH ₂) ₂ -O-(CH ₂) ₂ -N(Bu)-CO-CH ₂ |
| 2-233 | 3,4-diF-Ph | HO-C(Me)(Me)-(CH ₂) ₃ -N(Bu)-CO-CH ₂ |
| 2-234 | 3,4-diF-Ph | HO-(CH ₂) ₂ -N(cPr)-CO-CH ₂ |
| 2-235 | 3,4-diF-Ph | HO-(CH ₂) ₃ -N(cPr)-CO-CH ₂ |
| 2-236 | 3,4-diF-Ph | HO-(CH ₂) ₄ -N(cPr)-CO-CH ₂ |
| 2-237 | 3,4-diF-Ph | HO-(CH ₂) ₅ -N(cPr)-CO-CH ₂ |
| 2-238 | 3,4-diF-Ph | HO-(CH ₂) ₆ -N(cPr)-CO-CH ₂ |
| 2-239 | 3,4-diF-Ph | HO-(CH ₂) ₂ -O-(CH ₂) ₂ -N(cPr)-CO-CH ₂ |
| 2-240 | 3,4-diF-Ph | HO-(CH ₂) ₂ -N(HO)-CO-CH ₂ |
| 2-241 | 3,4-diF-Ph | HO-(CH ₂) ₃ -N(HO)-CO-CH ₂ |
| 2-242 | 3,4-diF-Ph | HO-(CH ₂) ₄ -N(HO)-CO-CH ₂ |
| 2-243 | 3,4-diF-Ph | HO-(CH ₂) ₅ -N(HO)-CO-CH ₂ |
| 2-244 | 3,4-diF-Ph | HO-(CH ₂) ₆ -N(HO)-CO-CH ₂ |
| 2-245 | 3,4-diF-Ph | HO-C(Me)(Me)-(CH ₂) ₂ -N(HO)-CO-CH ₂ |
| 2-246 | 3,4-diF-Ph | HO-C(Me)(Me)-(CH ₂) ₃ -N(HO)-CO-CH ₂ |
| 2-247 | 3,4-diF-Ph | HO-(CH ₂) ₂ -N(MeO)-CO-CH ₂ |
| 2-248 | 3,4-diF-Ph | HO-(CH ₂) ₃ -N(MeO)-CO-CH ₂ |

| | | |
|-------|------------|--|
| 2-249 | 3,4-diF-Ph | HO-(CH ₂) ₄ -N(MeO)-CO-CH ₂ |
| 2-250 | 3,4-diF-Ph | HO-(CH ₂) ₅ -N(MeO)-CO-CH ₂ |
| 2-251 | 3,4-diF-Ph | HO-(CH ₂) ₆ -N(MeO)-CO-CH ₂ |
| 2-252 | 3,4-diF-Ph | HO-C(Me)(Me)-(CH ₂) ₂ -N(MeO)-CO-CH ₂ |
| 2-253 | 3,4-diF-Ph | HO-C(Me)(Me)-(CH ₂) ₃ -N(MeO)-CO-CH ₂ |
| 2-254 | 3,4-diF-Ph | MeO-(CH ₂) ₂ -N(Me)-CO-CH ₂ |
| 2-255 | 3,4-diF-Ph | MeO-(CH ₂) ₃ -N(Me)-CO-CH ₂ |
| 2-256 | 3,4-diF-Ph | MeO-(CH ₂) ₄ -N(Me)-CO-CH ₂ |
| 2-257 | 3,4-diF-Ph | MeO-(CH ₂) ₅ -N(Me)-CO-CH ₂ |
| 2-258 | 3,4-diF-Ph | MeO-(CH ₂) ₆ -N(Me)-CO-CH ₂ |
| 2-259 | 3,4-diF-Ph | MeO-(CH ₂) ₂ -O-(CH ₂) ₂ -N(Me)-CO-CH ₂ |
| 2-260 | 3,4-diF-Ph | MeO-C(Me)(Me)-(CH ₂) ₃ -N(Me)-CO-CH ₂ |
| 2-261 | 3,4-diF-Ph | NC-CH ₂ -NH-CO-CH ₂ |
| 2-262 | 3,4-diF-Ph | NC-(CH ₂) ₂ -NH-CO-CH ₂ |
| 2-263 | 3,4-diF-Ph | NC-(CH ₂) ₃ -NH-CO-CH ₂ |
| 2-264 | 3,4-diF-Ph | NC-(CH ₂) ₄ -NH-CO-CH ₂ |
| 2-265 | 3,4-diF-Ph | NC-(CH ₂) ₅ -NH-CO-CH ₂ |
| 2-266 | 3,4-diF-Ph | NC-(CH ₂) ₆ -NH-CO-CH ₂ |
| 2-267 | 3,4-diF-Ph | NC-(CH ₂) ₂ -O-(CH ₂) ₂ -NH-CO-CH ₂ |
| 2-268 | 3,4-diF-Ph | NC-CH ₂ -N(Me)-CO-CH ₂ |
| 2-269 | 3,4-diF-Ph | NC-(CH ₂) ₂ -N(Me)-CO-CH ₂ |
| 2-270 | 3,4-diF-Ph | NC-(CH ₂) ₃ -N(Me)-CO-CH ₂ |
| 2-271 | 3,4-diF-Ph | NC-(CH ₂) ₄ -N(Me)-CO-CH ₂ |
| 2-272 | 3,4-diF-Ph | NC-(CH ₂) ₅ -N(Me)-CO-CH ₂ |
| 2-273 | 3,4-diF-Ph | NC-(CH ₂) ₆ -N(Me)-CO-CH ₂ |
| 2-274 | 3,4-diF-Ph | NC-(CH ₂) ₂ -O-(CH ₂) ₂ -N(Me)-CO-CH ₂ |
| 2-275 | 3,4-diF-Ph | HO-CO-CH ₂ -NH-CO-CH ₂ |
| 2-276 | 3,4-diF-Ph | HO-CO-(CH ₂) ₂ -NH-CO-CH ₂ |
| 2-277 | 3,4-diF-Ph | HO-CO-(CH ₂) ₃ -NH-CO-CH ₂ |
| 2-278 | 3,4-diF-Ph | HO-CO-(CH ₂) ₄ -NH-CO-CH ₂ |
| 2-279 | 3,4-diF-Ph | HO-CO-(CH ₂) ₅ -NH-CO-CH ₂ |
| 2-280 | 3,4-diF-Ph | HO-CO-(CH ₂) ₆ -NH-CO-CH ₂ |
| 2-281 | 3,4-diF-Ph | HO-CO-(CH ₂) ₂ -O-(CH ₂) ₂ -NH-CO-CH ₂ |
| 2-282 | 3,4-diF-Ph | HO-CO-CH ₂ -N(Me)-CO-CH ₂ |
| 2-283 | 3,4-diF-Ph | HO-CO-(CH ₂) ₂ -N(Me)-CO-CH ₂ |

| | | |
|-------|------------|--|
| 2-284 | 3,4-diF-Ph | HO-CO-(CH ₂) ₃ -N(Me)-CO-CH ₂ |
| 2-285 | 3,4-diF-Ph | HO-CO-(CH ₂) ₄ -N(Me)-CO-CH ₂ |
| 2-286 | 3,4-diF-Ph | HO-CO-(CH ₂) ₅ -N(Me)-CO-CH ₂ |
| 2-287 | 3,4-diF-Ph | HO-CO-(CH ₂) ₆ -N(Me)-CO-CH ₂ |
| 2-288 | 3,4-diF-Ph | HO-CO-(CH ₂) ₂ -O-(CH ₂) ₂ -N(Me)-CO-CH ₂ |
| 2-289 | 3,4-diF-Ph | MeO-CO-CH ₂ -NH-CO-CH ₂ |
| 2-290 | 3,4-diF-Ph | MeO-CO-(CH ₂) ₂ -NH-CO-CH ₂ |
| 2-291 | 3,4-diF-Ph | MeO-CO-(CH ₂) ₃ -NH-CO-CH ₂ |
| 2-292 | 3,4-diF-Ph | MeO-CO-(CH ₂) ₄ -NH-CO-CH ₂ |
| 2-293 | 3,4-diF-Ph | MeO-CO-(CH ₂) ₅ -NH-CO-CH ₂ |
| 2-294 | 3,4-diF-Ph | MeO-CO-(CH ₂) ₆ -NH-CO-CH ₂ |
| 2-295 | 3,4-diF-Ph | MeO-CO-(CH ₂) ₂ -O-(CH ₂) ₂ -NH-CO-CH ₂ |
| 2-296 | 3,4-diF-Ph | MeO-CO-CH ₂ -N(Me)-CO-CH ₂ |
| 2-297 | 3,4-diF-Ph | MeO-CO-(CH ₂) ₂ -N(Me)-CO-CH ₂ |
| 2-298 | 3,4-diF-Ph | MeO-CO-(CH ₂) ₃ -N(Me)-CO-CH ₂ |
| 2-299 | 3,4-diF-Ph | MeO-CO-(CH ₂) ₄ -N(Me)-CO-CH ₂ |
| 2-300 | 3,4-diF-Ph | MeO-CO-(CH ₂) ₅ -N(Me)-CO-CH ₂ |
| 2-301 | 3,4-diF-Ph | MeO-CO-(CH ₂) ₆ -N(Me)-CO-CH ₂ |
| 2-302 | 3,4-diF-Ph | MeO-CO-(CH ₂) ₂ -O-(CH ₂) ₂ -N(Me)-CO-CH ₂ |
| 2-303 | 3,4-diF-Ph | H ₂ N-CO-CH ₂ -NH-CO-CH ₂ |
| 2-304 | 3,4-diF-Ph | H ₂ N-CO-(CH ₂) ₂ -NH-CO-CH ₂ |
| 2-305 | 3,4-diF-Ph | H ₂ N-CO-(CH ₂) ₃ -NH-CO-CH ₂ |
| 2-306 | 3,4-diF-Ph | H ₂ N-CO-(CH ₂) ₄ -NH-CO-CH ₂ |
| 2-307 | 3,4-diF-Ph | H ₂ N-CO-(CH ₂) ₅ -NH-CO-CH ₂ |
| 2-308 | 3,4-diF-Ph | H ₂ N-CO-(CH ₂) ₆ -NH-CO-CH ₂ |
| 2-309 | 3,4-diF-Ph | H ₂ N-CO-(CH ₂) ₂ -O-(CH ₂) ₂ -NH-CO-CH ₂ |
| 2-310 | 3,4-diF-Ph | H ₂ N-CO-CH ₂ -N(Me)-CO-CH ₂ |
| 2-311 | 3,4-diF-Ph | H ₂ N-CO-(CH ₂) ₂ -N(Me)-CO-CH ₂ |
| 2-312 | 3,4-diF-Ph | H ₂ N-CO-(CH ₂) ₃ -N(Me)-CO-CH ₂ |
| 2-313 | 3,4-diF-Ph | H ₂ N-CO-(CH ₂) ₄ -N(Me)-CO-CH ₂ |
| 2-314 | 3,4-diF-Ph | H ₂ N-CO-(CH ₂) ₅ -N(Me)-CO-CH ₂ |
| 2-315 | 3,4-diF-Ph | H ₂ N-CO-(CH ₂) ₆ -N(Me)-CO-CH ₂ |
| 2-316 | 3,4-diF-Ph | H ₂ N-CO-(CH ₂) ₂ -O-(CH ₂) ₂ -N(Me)-CO-CH ₂ |
| 2-317 | 3,4-diF-Ph | HO-N(Me)-CO-CH ₂ -N(Me)-CO-CH ₂ |
| 2-318 | 3,4-diF-Ph | HO-N(Me)-CO-(CH ₂) ₂ -N(Me)-CO-CH ₂ |

| | | |
|-------|------------|--|
| 2-319 | 3,4-diF-Ph | HO-N(Me)-CO-(CH ₂) ₃ -N(Me)-CO-CH ₂ |
| 2-320 | 3,4-diF-Ph | HO-N(Me)-CO-(CH ₂) ₄ -N(Me)-CO-CH ₂ |
| 2-321 | 3,4-diF-Ph | HO-N(Me)-CO-(CH ₂) ₅ -N(Me)-CO-CH ₂ |
| 2-322 | 3,4-diF-Ph | HO-N(Me)-CO-(CH ₂) ₆ -N(Me)-CO-CH ₂ |
| 2-323 | 3,4-diF-Ph | HO-N(Me)-CO-(CH ₂) ₂ -O-(CH ₂) ₂ -N(Me)-CO-CH ₂ |
| 2-324 | 3,4-diF-Ph | MeO-N(Me)-CO-CH ₂ -N(Me)-CO-CH ₂ |
| 2-325 | 3,4-diF-Ph | MeO-N(Me)-CO-(CH ₂) ₂ -N(Me)-CO-CH ₂ |
| 2-326 | 3,4-diF-Ph | MeO-N(Me)-CO-(CH ₂) ₃ -N(Me)-CO-CH ₂ |
| 2-327 | 3,4-diF-Ph | MeO-N(Me)-CO-(CH ₂) ₄ -N(Me)-CO-CH ₂ |
| 2-328 | 3,4-diF-Ph | MeO-N(Me)-CO-(CH ₂) ₅ -N(Me)-CO-CH ₂ |
| 2-329 | 3,4-diF-Ph | MeO-N(Me)-CO-(CH ₂) ₆ -N(Me)-CO-CH ₂ |
| 2-330 | 3,4-diF-Ph | MeO-N(Me)-CO-(CH ₂) ₂ -O-(CH ₂) ₂ -N(Me)-CO-CH ₂ |
| 2-331 | 3,4-diF-Ph | Ac-CH ₂ -N(Me)-CO-CH ₂ |
| 2-332 | 3,4-diF-Ph | Ac-(CH ₂) ₂ -N(Me)-CO-CH ₂ |
| 2-333 | 3,4-diF-Ph | Ac-(CH ₂) ₃ -N(Me)-CO-CH ₂ |
| 2-334 | 3,4-diF-Ph | Ac-(CH ₂) ₄ -N(Me)-CO-CH ₂ |
| 2-335 | 3,4-diF-Ph | Ac-(CH ₂) ₅ -N(Me)-CO-CH ₂ |
| 2-336 | 3,4-diF-Ph | Ac-(CH ₂) ₆ -N(Me)-CO-CH ₂ |
| 2-337 | 3,4-diF-Ph | Ac-(CH ₂) ₂ -O-(CH ₂) ₂ -N(Me)-CO-CH ₂ |
| 2-338 | 3,4-diF-Ph | HO-(CH ₂) ₂ -O-N(Me)-CO-CH ₂ |
| 2-339 | 3,4-diF-Ph | HO-(CH ₂) ₃ -O-N(Me)-CO-CH ₂ |
| 2-340 | 3,4-diF-Ph | HO-(CH ₂) ₄ -O-N(Me)-CO-CH ₂ |
| 2-341 | 3,4-diF-Ph | HO-(CH ₂) ₅ -O-N(Me)-CO-CH ₂ |
| 2-342 | 3,4-diF-Ph | HO-(CH ₂) ₆ -O-N(Me)-CO-CH ₂ |
| 2-343 | 3,4-diF-Ph | HO-(CH ₂) ₂ -O-(CH ₂) ₂ -O-N(Me)-CO-CH ₂ |
| 2-344 | 3,4-diF-Ph | (Me) ₂ N-(CH ₂) ₂ -N(Me)-CO-CH ₂ |
| 2-345 | 3,4-diF-Ph | (Me) ₂ N-(CH ₂) ₃ -N(Me)-CO-CH ₂ |
| 2-346 | 3,4-diF-Ph | (Me) ₂ N-(CH ₂) ₄ -N(Me)-CO-CH ₂ |
| 2-347 | 3,4-diF-Ph | (Me) ₂ N-(CH ₂) ₅ -N(Me)-CO-CH ₂ |
| 2-348 | 3,4-diF-Ph | (Me) ₂ N-(CH ₂) ₆ -N(Me)-CO-CH ₂ |
| 2-349 | 3,4-diF-Ph | (Me) ₂ N-(CH ₂) ₂ -O-(CH ₂) ₂ -N(Me)-CO-CH ₂ |
| 2-350 | 3,4-diF-Ph | AcNH-(CH ₂) ₂ -N(Me)-CO-CH ₂ |
| 2-351 | 3,4-diF-Ph | AcNH-(CH ₂) ₃ -N(Me)-CO-CH ₂ |
| 2-352 | 3,4-diF-Ph | AcNH-(CH ₂) ₄ -N(Me)-CO-CH ₂ |
| 2-353 | 3,4-diF-Ph | AcNH-(CH ₂) ₅ -N(Me)-CO-CH ₂ |

| | | |
|-------|------------|--|
| 2-354 | 3,4-diF-Ph | AcNH-(CH ₂) ₆ -N(Me)-CO-CH ₂ |
| 2-355 | 3,4-diF-Ph | AcNH-(CH ₂) ₂ -O-(CH ₂) ₂ -N(Me)-CO-CH ₂ |
| 2-356 | 3,4-diF-Ph | Me-SO ₂ NH-(CH ₂) ₂ -N(Me)-CO-CH ₂ |
| 2-357 | 3,4-diF-Ph | Me-SO ₂ NH-(CH ₂) ₃ -N(Me)-CO-CH ₂ |
| 2-358 | 3,4-diF-Ph | Me-SO ₂ NH-(CH ₂) ₄ -N(Me)-CO-CH ₂ |
| 2-359 | 3,4-diF-Ph | Me-SO ₂ NH-(CH ₂) ₅ -N(Me)-CO-CH ₂ |
| 2-360 | 3,4-diF-Ph | Me-SO ₂ NH-(CH ₂) ₆ -N(Me)-CO-CH ₂ |
| 2-361 | 3,4-diF-Ph | Me-SO ₂ NH-(CH ₂) ₂ -O-(CH ₂) ₂ -N(Me)-CO-CH ₂ |
| 2-362 | 3,4-diF-Ph | 2-(HO-(CH ₂) ₂)-Pyr-CO-CH ₂ |
| 2-363 | 3,4-diF-Ph | 2-(HO-(CH ₂) ₃)-Pyr-CO-CH ₂ |
| 2-364 | 3,4-diF-Ph | 2-(HO-(CH ₂) ₄)-Pyr-CO-CH ₂ |
| 2-365 | 3,4-diF-Ph | 2-(HO-CO-CH ₂)-Pyr-CO-CH ₂ |
| 2-366 | 3,4-diF-Ph | 2-(HO-CO-(CH ₂) ₂)-Pyr-CO-CH ₂ |
| 2-367 | 3,4-diF-Ph | 2-(HO-CO-(CH ₂) ₃)-Pyr-CO-CH ₂ |
| 2-368 | 3,4-diF-Ph | 4-Oxo-Pip-CO-CH ₂ |
| 2-369 | 3,4-diF-Ph | 4-HO-Pip-CO-CH ₂ |
| 2-370 | 3,4-diF-Ph | 4-(HO-CH ₂)-Pip-CO-CH ₂ |
| 2-371 | 3,4-diF-Ph | 4-(HO-(CH ₂) ₂)-Pip-CO-CH ₂ |
| 2-372 | 3,4-diF-Ph | 4-(HO-(CH ₂) ₃)-Pip-CO-CH ₂ |
| 2-373 | 3,4-diF-Ph | 4-(HO-(CH ₂) ₄)-Pip-CO-CH ₂ |
| 2-374 | 3,4-diF-Ph | 4-(HO-CH ₂ -O)-Pip-CO-CH ₂ |
| 2-375 | 3,4-diF-Ph | 4-(HO-(CH ₂) ₂ -O)-Pip-CO-CH ₂ |
| 2-376 | 3,4-diF-Ph | 4-(HO-(CH ₂) ₃ -O)-Pip-CO-CH ₂ |
| 2-377 | 3,4-diF-Ph | 4-H ₂ N-Pip-CO-CH ₂ |
| 2-378 | 3,4-diF-Ph | 4-(AcNH)-Pip-CO-CH ₂ |
| 2-379 | 3,4-diF-Ph | 4-(HO-CH ₂ -CONH)-Pip-CO-CH ₂ |
| 2-380 | 3,4-diF-Ph | 4-(HO-(CH ₂) ₂ -O-CH ₂)-Pip-CO-CH ₂ |
| 2-381 | 3,4-diF-Ph | 4-(HO-CO)-Pip-CO-CH ₂ |
| 2-382 | 3,4-diF-Ph | 4-(HO-CO-CH ₂)-Pip-CO-CH ₂ |
| 2-383 | 3,4-diF-Ph | 4-(HO-CO-(CH ₂) ₂)-Pip-CO-CH ₂ |
| 2-384 | 3,4-diF-Ph | 4-(HO-CO-(CH ₂) ₃)-Pip-CO-CH ₂ |
| 2-385 | 3,4-diF-Ph | 4-(HO-CO-(CH ₂) ₄)-Pip-CO-CH ₂ |
| 2-386 | 3,4-diF-Ph | 4-(H ₂ N-CO)-Pip-CO-CH ₂ |
| 2-387 | 3,4-diF-Ph | 4-(H ₂ N-CO-CH ₂)-Pip-CO-CH ₂ |
| 2-388 | 3,4-diF-Ph | 4-(H ₂ N-CO-(CH ₂) ₂)-Pip-CO-CH ₂ |

| | | |
|-------|-------------|---|
| 2-389 | 3,4-diF-Ph | 4-(H ₂ N-CO-(CH ₂) ₃)-Pip-CO-CH ₂ |
| 2-390 | 3,4-diF-Ph | 4-(H ₂ N-CO-(CH ₂) ₄)-Pip-CO-CH ₂ |
| 2-391 | 3,4-diF-Ph | 4-(HO-N(Me)-CO)-Pip-CO-CH ₂ |
| 2-392 | 3,4-diF-Ph | 4-(HO-N(Me)-CO-CH ₂)-Pip-CO-CH ₂ |
| 2-393 | 3,4-diF-Ph | 4-(HO-N(Me)-CO-(CH ₂) ₂)-Pip-CO-CH ₂ |
| 2-394 | 3,4-diF-Ph | 4-(HO-N(Me)-CO-(CH ₂) ₃)-Pip-CO-CH ₂ |
| 2-395 | 3,4-diF-Ph | 4-(HO-N(Me)-CO-(CH ₂) ₄)-Pip-CO-CH ₂ |
| 2-396 | 3,4-diF-Ph | 4-(MeO-N(Me)-CO)-Pip-CO-CH ₂ |
| 2-397 | 3,4-diF-Ph | 4-(MeO-N(Me)-CO-CH ₂)-Pip-CO-CH ₂ |
| 2-398 | 3,4-diF-Ph | 4-(MeO-N(Me)-CO-(CH ₂) ₂)-Pip-CO-CH ₂ |
| 2-399 | 3,4-diF-Ph | 4-(MeO-N(Me)-CO-(CH ₂) ₃)-Pip-CO-CH ₂ |
| 2-400 | 3,4-diF-Ph | 4-(MeO-N(Me)-CO-(CH ₂) ₄)-Pip-CO-CH ₂ |
| 2-401 | 3,4-diF-Ph | 3-Oxo-Pipr-CO-CH ₂ |
| 2-402 | 3,4-diF-Ph | 4-Ac-Pipr-CO-CH ₂ |
| 2-403 | 3,4-diF-Ph | 4-(HO-(CH ₂) ₂)-Pipr-CO-CH ₂ |
| 2-404 | 3,4-diCl-Ph | MeO-NH-CO-CH ₂ |
| 2-405 | 3,4-diCl-Ph | EtO-NH-CO-CH ₂ |
| 2-406 | 3,4-diCl-Ph | PrO-NH-CO-CH ₂ |
| 2-407 | 3,4-diCl-Ph | BuO-NH-CO-CH ₂ |
| 2-408 | 3,4-diCl-Ph | PnO-NH-CO-CH ₂ |
| 2-409 | 3,4-diCl-Ph | HxO-NH-CO-CH ₂ |
| 2-410 | 3,4-diCl-Ph | HO-(CH ₂) ₃ -NH-CO-CH ₂ |
| 2-411 | 3,4-diCl-Ph | HO-(CH ₂) ₄ -NH-CO-CH ₂ |
| 2-412 | 3,4-diCl-Ph | HO-(CH ₂) ₅ -NH-CO-CH ₂ |
| 2-413 | 3,4-diCl-Ph | HO-(CH ₂) ₂ -O-(CH ₂) ₂ -NH-CO-CH ₂ |
| 2-414 | 3,4-diCl-Ph | Me-CH(OH)-(CH ₂) ₃ -NH-CO-CH ₂ |
| 2-415 | 3,4-diCl-Ph | HO-(CH ₂) ₆ -NH-CO-CH ₂ |
| 2-416 | 3,4-diCl-Ph | HO-C(Me)(Me)-(CH ₂) ₃ -NH-CO-CH ₂ |
| 2-417 | 3,4-diCl-Ph | HO-(CH ₂) ₃ -N(Me)-CO-CH ₂ |
| 2-418 | 3,4-diCl-Ph | HO-(CH ₂) ₄ -N(Me)-CO-CH ₂ |
| 2-419 | 3,4-diCl-Ph | HO-(CH ₂) ₅ -N(Me)-CO-CH ₂ |
| 2-420 | 3,4-diCl-Ph | Me-CH(OH)-(CH ₂) ₃ -N(Me)-CO-CH ₂ |
| 2-421 | 3,4-diCl-Ph | HO-(CH ₂) ₆ -N(Me)-CO-CH ₂ |
| 2-422 | 3,4-diCl-Ph | HO-(CH ₂) ₂ -O-(CH ₂) ₂ -N(Me)-CO-CH ₂ |
| 2-423 | 3,4-diCl-Ph | HO-C(Me)(Me)-(CH ₂) ₃ -N(Me)-CO-CH ₂ |

| | | |
|-------|-------------|--|
| 2-424 | 3,4-diCl-Ph | HO-(CH ₂) ₂ -N(Et)-CO-CH ₂ |
| 2-425 | 3,4-diCl-Ph | HO-(CH ₂) ₃ -N(Et)-CO-CH ₂ |
| 2-426 | 3,4-diCl-Ph | HO-(CH ₂) ₄ -N(Et)-CO-CH ₂ |
| 2-427 | 3,4-diCl-Ph | HO-(CH ₂) ₅ -N(Et)-CO-CH ₂ |
| 2-428 | 3,4-diCl-Ph | HO-(CH ₂) ₆ -N(Et)-CO-CH ₂ |
| 2-429 | 3,4-diCl-Ph | HO-(CH ₂) ₂ -O-(CH ₂) ₂ -N(Et)-CO-CH ₂ |
| 2-430 | 3,4-diCl-Ph | HO-C(Me)(Me)-(CH ₂) ₃ -N(Et)-CO-CH ₂ |
| 2-431 | 3,4-diCl-Ph | HO-(CH ₂) ₂ -N(Pr)-CO-CH ₂ |
| 2-432 | 3,4-diCl-Ph | HO-(CH ₂) ₃ -N(Pr)-CO-CH ₂ |
| 2-433 | 3,4-diCl-Ph | HO-(CH ₂) ₄ -N(Pr)-CO-CH ₂ |
| 2-434 | 3,4-diCl-Ph | HO-(CH ₂) ₅ -N(Pr)-CO-CH ₂ |
| 2-435 | 3,4-diCl-Ph | HO-(CH ₂) ₆ -N(Pr)-CO-CH ₂ |
| 2-436 | 3,4-diCl-Ph | HO-(CH ₂) ₂ -O-(CH ₂) ₂ -N(Pr)-CO-CH ₂ |
| 2-437 | 3,4-diCl-Ph | HO-C(Me)(Me)-(CH ₂) ₃ -N(Pr)-CO-CH ₂ |
| 2-438 | 3,4-diCl-Ph | HO-(CH ₂) ₂ -N(Bu)-CO-CH ₂ |
| 2-439 | 3,4-diCl-Ph | HO-(CH ₂) ₃ -N(Bu)-CO-CH ₂ |
| 2-440 | 3,4-diCl-Ph | HO-(CH ₂) ₄ -N(Bu)-CO-CH ₂ |
| 2-441 | 3,4-diCl-Ph | HO-(CH ₂) ₅ -N(Bu)-CO-CH ₂ |
| 2-442 | 3,4-diCl-Ph | HO-(CH ₂) ₆ -N(Bu)-CO-CH ₂ |
| 2-443 | 3,4-diCl-Ph | HO-(CH ₂) ₂ -O-(CH ₂) ₂ -N(Bu)-CO-CH ₂ |
| 2-444 | 3,4-diCl-Ph | HO-C(Me)(Me)-(CH ₂) ₃ -N(Bu)-CO-CH ₂ |
| 2-445 | 3,4-diCl-Ph | HO-(CH ₂) ₂ -N(cPr)-CO-CH ₂ |
| 2-446 | 3,4-diCl-Ph | HO-(CH ₂) ₃ -N(cPr)-CO-CH ₂ |
| 2-447 | 3,4-diCl-Ph | HO-(CH ₂) ₄ -N(cPr)-CO-CH ₂ |
| 2-448 | 3,4-diCl-Ph | HO-(CH ₂) ₅ -N(cPr)-CO-CH ₂ |
| 2-449 | 3,4-diCl-Ph | HO-(CH ₂) ₆ -N(cPr)-CO-CH ₂ |
| 2-450 | 3,4-diCl-Ph | HO-(CH ₂) ₂ -O-(CH ₂) ₂ -N(cPr)-CO-CH ₂ |
| 2-451 | 3,4-diCl-Ph | HO-(CH ₂) ₂ -N(HO)-CO-CH ₂ |
| 2-452 | 3,4-diCl-Ph | HO-(CH ₂) ₃ -N(HO)-CO-CH ₂ |
| 2-453 | 3,4-diCl-Ph | HO-(CH ₂) ₄ -N(HO)-CO-CH ₂ |
| 2-454 | 3,4-diCl-Ph | HO-(CH ₂) ₅ -N(HO)-CO-CH ₂ |
| 2-455 | 3,4-diCl-Ph | HO-(CH ₂) ₆ -N(HO)-CO-CH ₂ |
| 2-456 | 3,4-diCl-Ph | HO-C(Me)(Me)-(CH ₂) ₂ -N(HO)-CO-CH ₂ |
| 2-457 | 3,4-diCl-Ph | HO-C(Me)(Me)-(CH ₂) ₃ -N(HO)-CO-CH ₂ |
| 2-458 | 3,4-diCl-Ph | HO-(CH ₂) ₂ -N(MeO)-CO-CH ₂ |

| | | |
|-------|-------------|--|
| 2-459 | 3,4-diCl-Ph | HO-(CH ₂) ₃ -N(MeO)-CO-CH ₂ |
| 2-460 | 3,4-diCl-Ph | HO-(CH ₂) ₄ -N(MeO)-CO-CH ₂ |
| 2-461 | 3,4-diCl-Ph | HO-(CH ₂) ₅ -N(MeO)-CO-CH ₂ |
| 2-462 | 3,4-diCl-Ph | HO-(CH ₂) ₆ -N(MeO)-CO-CH ₂ |
| 2-463 | 3,4-diCl-Ph | HO-C(Me)(Me)-(CH ₂) ₂ -N(MeO)-CO-CH ₂ |
| 2-464 | 3,4-diCl-Ph | HO-C(Me)(Me)-(CH ₂) ₃ -N(MeO)-CO-CH ₂ |
| 2-465 | 3,4-diCl-Ph | MeO-(CH ₂) ₂ -N(Me)-CO-CH ₂ |
| 2-466 | 3,4-diCl-Ph | MeO-(CH ₂) ₃ -N(Me)-CO-CH ₂ |
| 2-467 | 3,4-diCl-Ph | MeO-(CH ₂) ₄ -N(Me)-CO-CH ₂ |
| 2-468 | 3,4-diCl-Ph | MeO-(CH ₂) ₅ -N(Me)-CO-CH ₂ |
| 2-469 | 3,4-diCl-Ph | MeO-(CH ₂) ₆ -N(Me)-CO-CH ₂ |
| 2-470 | 3,4-diCl-Ph | MeO-(CH ₂) ₂ -O-(CH ₂) ₂ -N(Me)-CO-CH ₂ |
| 2-471 | 3,4-diCl-Ph | MeO-C(Me)(Me)-(CH ₂) ₃ -N(Me)-CO-CH ₂ |
| 2-472 | 3,4-diCl-Ph | NC-CH ₂ -NH-CO-CH ₂ |
| 2-473 | 3,4-diCl-Ph | NC-(CH ₂) ₂ -NH-CO-CH ₂ |
| 2-474 | 3,4-diCl-Ph | NC-(CH ₂) ₃ -NH-CO-CH ₂ |
| 2-475 | 3,4-diCl-Ph | NC-(CH ₂) ₄ -NH-CO-CH ₂ |
| 2-476 | 3,4-diCl-Ph | NC-(CH ₂) ₅ -NH-CO-CH ₂ |
| 2-477 | 3,4-diCl-Ph | NC-(CH ₂) ₆ -NH-CO-CH ₂ |
| 2-478 | 3,4-diCl-Ph | NC-(CH ₂) ₂ -O-(CH ₂) ₂ -NH-CO-CH ₂ |
| 2-479 | 3,4-diCl-Ph | NC-CH ₂ -N(Me)-CO-CH ₂ |
| 2-480 | 3,4-diCl-Ph | NC-(CH ₂) ₂ -N(Me)-CO-CH ₂ |
| 2-481 | 3,4-diCl-Ph | NC-(CH ₂) ₃ -N(Me)-CO-CH ₂ |
| 2-482 | 3,4-diCl-Ph | NC-(CH ₂) ₄ -N(Me)-CO-CH ₂ |
| 2-483 | 3,4-diCl-Ph | NC-(CH ₂) ₅ -N(Me)-CO-CH ₂ |
| 2-484 | 3,4-diCl-Ph | NC-(CH ₂) ₆ -N(Me)-CO-CH ₂ |
| 2-485 | 3,4-diCl-Ph | NC-(CH ₂) ₂ -O-(CH ₂) ₂ -N(Me)-CO-CH ₂ |
| 2-486 | 3,4-diCl-Ph | HO-CO-CH ₂ -NH-CO-CH ₂ |
| 2-487 | 3,4-diCl-Ph | HO-CO-(CH ₂) ₂ -NH-CO-CH ₂ |
| 2-488 | 3,4-diCl-Ph | HO-CO-(CH ₂) ₃ -NH-CO-CH ₂ |
| 2-489 | 3,4-diCl-Ph | HO-CO-(CH ₂) ₄ -NH-CO-CH ₂ |
| 2-490 | 3,4-diCl-Ph | HO-CO-(CH ₂) ₅ -NH-CO-CH ₂ |
| 2-491 | 3,4-diCl-Ph | HO-CO-(CH ₂) ₆ -NH-CO-CH ₂ |
| 2-492 | 3,4-diCl-Ph | HO-CO-(CH ₂) ₂ -O-(CH ₂) ₂ -NH-CO-CH ₂ |
| 2-493 | 3,4-diCl-Ph | HO-CO-CH ₂ -N(Me)-CO-CH ₂ |

| | | |
|-------|-------------|--|
| 2-494 | 3,4-diCl-Ph | HO-CO-(CH ₂) ₂ -N(Me)-CO-CH ₂ |
| 2-495 | 3,4-diCl-Ph | HO-CO-(CH ₂) ₃ -N(Me)-CO-CH ₂ |
| 2-496 | 3,4-diCl-Ph | HO-CO-(CH ₂) ₄ -N(Me)-CO-CH ₂ |
| 2-497 | 3,4-diCl-Ph | HO-CO-(CH ₂) ₅ -N(Me)-CO-CH ₂ |
| 2-498 | 3,4-diCl-Ph | HO-CO-(CH ₂) ₆ -N(Me)-CO-CH ₂ |
| 2-499 | 3,4-diCl-Ph | HO-CO-(CH ₂) ₂ -O-(CH ₂) ₂ -N(Me)-CO-CH ₂ |
| 2-500 | 3,4-diCl-Ph | MeO-CO-CH ₂ -NH-CO-CH ₂ |
| 2-501 | 3,4-diCl-Ph | MeO-CO-(CH ₂) ₂ -NH-CO-CH ₂ |
| 2-502 | 3,4-diCl-Ph | MeO-CO-(CH ₂) ₃ -NH-CO-CH ₂ |
| 2-503 | 3,4-diCl-Ph | MeO-CO-(CH ₂) ₄ -NH-CO-CH ₂ |
| 2-504 | 3,4-diCl-Ph | MeO-CO-(CH ₂) ₅ -NH-CO-CH ₂ |
| 2-505 | 3,4-diCl-Ph | MeO-CO-(CH ₂) ₆ -NH-CO-CH ₂ |
| 2-506 | 3,4-diCl-Ph | MeO-CO-(CH ₂) ₂ -O-(CH ₂) ₂ -NH-CO-CH ₂ |
| 2-507 | 3,4-diCl-Ph | MeO-CO-CH ₂ -N(Me)-CO-CH ₂ |
| 2-508 | 3,4-diCl-Ph | MeO-CO-(CH ₂) ₂ -N(Me)-CO-CH ₂ |
| 2-509 | 3,4-diCl-Ph | MeO-CO-(CH ₂) ₃ -N(Me)-CO-CH ₂ |
| 2-510 | 3,4-diCl-Ph | MeO-CO-(CH ₂) ₄ -N(Me)-CO-CH ₂ |
| 2-511 | 3,4-diCl-Ph | MeO-CO-(CH ₂) ₅ -N(Me)-CO-CH ₂ |
| 2-512 | 3,4-diCl-Ph | MeO-CO-(CH ₂) ₆ -N(Me)-CO-CH ₂ |
| 2-513 | 3,4-diCl-Ph | MeO-CO-(CH ₂) ₂ -O-(CH ₂) ₂ -N(Me)-CO-CH ₂ |
| 2-514 | 3,4-diCl-Ph | H ₂ N-CO-CH ₂ -NH-CO-CH ₂ |
| 2-515 | 3,4-diCl-Ph | H ₂ N-CO-(CH ₂) ₂ -NH-CO-CH ₂ |
| 2-516 | 3,4-diCl-Ph | H ₂ N-CO-(CH ₂) ₃ -NH-CO-CH ₂ |
| 2-517 | 3,4-diCl-Ph | H ₂ N-CO-(CH ₂) ₄ -NH-CO-CH ₂ |
| 2-518 | 3,4-diCl-Ph | H ₂ N-CO-(CH ₂) ₅ -NH-CO-CH ₂ |
| 2-519 | 3,4-diCl-Ph | H ₂ N-CO-(CH ₂) ₆ -NH-CO-CH ₂ |
| 2-520 | 3,4-diCl-Ph | H ₂ N-CO-(CH ₂) ₂ -O-(CH ₂) ₂ -NH-CO-CH ₂ |
| 2-521 | 3,4-diCl-Ph | H ₂ N-CO-CH ₂ -N(Me)-CO-CH ₂ |
| 2-522 | 3,4-diCl-Ph | H ₂ N-CO-(CH ₂) ₂ -N(Me)-CO-CH ₂ |
| 2-523 | 3,4-diCl-Ph | H ₂ N-CO-(CH ₂) ₃ -N(Me)-CO-CH ₂ |
| 2-524 | 3,4-diCl-Ph | H ₂ N-CO-(CH ₂) ₄ -N(Me)-CO-CH ₂ |
| 2-525 | 3,4-diCl-Ph | H ₂ N-CO-(CH ₂) ₅ -N(Me)-CO-CH ₂ |
| 2-526 | 3,4-diCl-Ph | H ₂ N-CO-(CH ₂) ₆ -N(Me)-CO-CH ₂ |
| 2-527 | 3,4-diCl-Ph | H ₂ N-CO-(CH ₂) ₂ -O-(CH ₂) ₂ -N(Me)-CO-CH ₂ |
| 2-528 | 3,4-diCl-Ph | HO-N(Me)-CO-CH ₂ -N(Me)-CO-CH ₂ |

| | | |
|-------|-------------|--|
| 2-529 | 3,4-diCl-Ph | HO-N(Me)-CO-(CH ₂) ₂ -N(Me)-CO-CH ₂ |
| 2-530 | 3,4-diCl-Ph | HO-N(Me)-CO-(CH ₂) ₃ -N(Me)-CO-CH ₂ |
| 2-531 | 3,4-diCl-Ph | HO-N(Me)-CO-(CH ₂) ₄ -N(Me)-CO-CH ₂ |
| 2-532 | 3,4-diCl-Ph | HO-N(Me)-CO-(CH ₂) ₅ -N(Me)-CO-CH ₂ |
| 2-533 | 3,4-diCl-Ph | HO-N(Me)-CO-(CH ₂) ₆ -N(Me)-CO-CH ₂ |
| 2-534 | 3,4-diCl-Ph | HO-N(Me)-CO-(CH ₂) ₂ -O-(CH ₂) ₂ -N(Me)-CO-CH ₂ |
| 2-535 | 3,4-diCl-Ph | MeO-N(Me)-CO-CH ₂ -N(Me)-CO-CH ₂ |
| 2-536 | 3,4-diCl-Ph | MeO-N(Me)-CO-(CH ₂) ₂ -N(Me)-CO-CH ₂ |
| 2-537 | 3,4-diCl-Ph | MeO-N(Me)-CO-(CH ₂) ₃ -N(Me)-CO-CH ₂ |
| 2-538 | 3,4-diCl-Ph | MeO-N(Me)-CO-(CH ₂) ₄ -N(Me)-CO-CH ₂ |
| 2-539 | 3,4-diCl-Ph | MeO-N(Me)-CO-(CH ₂) ₅ -N(Me)-CO-CH ₂ |
| 2-540 | 3,4-diCl-Ph | MeO-N(Me)-CO-(CH ₂) ₆ -N(Me)-CO-CH ₂ |
| 2-541 | 3,4-diCl-Ph | MeO-N(Me)-CO-(CH ₂) ₂ -O-(CH ₂) ₂ -N(Me)-CO-CH ₂ |
| 2-542 | 3,4-diCl-Ph | Ac-CH ₂ -N(Me)-CO-CH ₂ |
| 2-543 | 3,4-diCl-Ph | Ac-(CH ₂) ₂ -N(Me)-CO-CH ₂ |
| 2-544 | 3,4-diCl-Ph | Ac-(CH ₂) ₃ -N(Me)-CO-CH ₂ |
| 2-545 | 3,4-diCl-Ph | Ac-(CH ₂) ₄ -N(Me)-CO-CH ₂ |
| 2-546 | 3,4-diCl-Ph | Ac-(CH ₂) ₅ -N(Me)-CO-CH ₂ |
| 2-547 | 3,4-diCl-Ph | Ac-(CH ₂) ₆ -N(Me)-CO-CH ₂ |
| 2-548 | 3,4-diCl-Ph | Ac-(CH ₂) ₂ -O-(CH ₂) ₂ -N(Me)-CO-CH ₂ |
| 2-549 | 3,4-diCl-Ph | HO-(CH ₂) ₂ -O-N(Me)-CO-CH ₂ |
| 2-550 | 3,4-diCl-Ph | HO-(CH ₂) ₃ -O-N(Me)-CO-CH ₂ |
| 2-551 | 3,4-diCl-Ph | HO-(CH ₂) ₄ -O-N(Me)-CO-CH ₂ |
| 2-552 | 3,4-diCl-Ph | HO-(CH ₂) ₅ -O-N(Me)-CO-CH ₂ |
| 2-553 | 3,4-diCl-Ph | HO-(CH ₂) ₆ -O-N(Me)-CO-CH ₂ |
| 2-554 | 3,4-diCl-Ph | HO-(CH ₂) ₂ -O-(CH ₂) ₂ -O-N(Me)-CO-CH ₂ |
| 2-555 | 3,4-diCl-Ph | (Me) ₂ N-(CH ₂) ₂ -N(Me)-CO-CH ₂ |
| 2-556 | 3,4-diCl-Ph | (Me) ₂ N-(CH ₂) ₃ -N(Me)-CO-CH ₂ |
| 2-557 | 3,4-diCl-Ph | (Me) ₂ N-(CH ₂) ₄ -N(Me)-CO-CH ₂ |
| 2-558 | 3,4-diCl-Ph | (Me) ₂ N-(CH ₂) ₅ -N(Me)-CO-CH ₂ |
| 2-559 | 3,4-diCl-Ph | (Me) ₂ N-(CH ₂) ₆ -N(Me)-CO-CH ₂ |
| 2-560 | 3,4-diCl-Ph | (Me) ₂ N-(CH ₂) ₂ -O-(CH ₂) ₂ -N(Me)-CO-CH ₂ |
| 2-561 | 3,4-diCl-Ph | AcNH-(CH ₂) ₂ -N(Me)-CO-CH ₂ |
| 2-562 | 3,4-diCl-Ph | AcNH-(CH ₂) ₃ -N(Me)-CO-CH ₂ |
| 2-563 | 3,4-diCl-Ph | AcNH-(CH ₂) ₄ -N(Me)-CO-CH ₂ |

| | | |
|-------|-------------|--|
| 2-564 | 3,4-diCl-Ph | AcNH-(CH ₂) ₅ -N(Me)-CO-CH ₂ |
| 2-565 | 3,4-diCl-Ph | AcNH-(CH ₂) ₆ -N(Me)-CO-CH ₂ |
| 2-566 | 3,4-diCl-Ph | AcNH-(CH ₂) ₂ -O-(CH ₂) ₂ -N(Me)-CO-CH ₂ |
| 2-567 | 3,4-diCl-Ph | Me-SO ₂ NH-(CH ₂) ₂ -N(Me)-CO-CH ₂ |
| 2-568 | 3,4-diCl-Ph | Me-SO ₂ NH-(CH ₂) ₃ -N(Me)-CO-CH ₂ |
| 2-569 | 3,4-diCl-Ph | Me-SO ₂ NH-(CH ₂) ₄ -N(Me)-CO-CH ₂ |
| 2-570 | 3,4-diCl-Ph | Me-SO ₂ NH-(CH ₂) ₅ -N(Me)-CO-CH ₂ |
| 2-571 | 3,4-diCl-Ph | Me-SO ₂ NH-(CH ₂) ₆ -N(Me)-CO-CH ₂ |
| 2-572 | 3,4-diCl-Ph | Me-SO ₂ NH-(CH ₂) ₂ -O-(CH ₂) ₂ -N(Me)-CO-CH ₂ |
| 2-573 | 3,4-diCl-Ph | 2-(HO-(CH ₂) ₂)-Pyr-CH ₂ |
| 2-574 | 3,4-diCl-Ph | 2-(HO-(CH ₂) ₃)-Pyr-CH ₂ |
| 2-575 | 3,4-diCl-Ph | 2-(HO-(CH ₂) ₄)-Pyr-CH ₂ |
| 2-576 | 3,4-diCl-Ph | 2-(HO-CO-CH ₂)-Pyr-CH ₂ |
| 2-577 | 3,4-diCl-Ph | 2-(HO-CO-(CH ₂) ₂)-Pyr-CH ₂ |
| 2-578 | 3,4-diCl-Ph | 2-(HO-CO-(CH ₂) ₃)-Pyr-CH ₂ |
| 2-579 | 3,4-diCl-Ph | 4-Oxo-Pip-CO-CH ₂ |
| 2-580 | 3,4-diCl-Ph | 4-HO-Pip-CO-CH ₂ |
| 2-581 | 3,4-diCl-Ph | 4-(HO-CH ₂)-Pip-CO-CH ₂ |
| 2-582 | 3,4-diCl-Ph | 4-(HO-(CH ₂) ₂)-Pip-CO-CH ₂ |
| 2-583 | 3,4-diCl-Ph | 4-(HO-(CH ₂) ₃)-Pip-CO-CH ₂ |
| 2-584 | 3,4-diCl-Ph | 4-(HO-(CH ₂) ₄)-Pip-CO-CH ₂ |
| 2-585 | 3,4-diCl-Ph | 4-(HO-CH ₂ -O)-Pip-CO-CH ₂ |
| 2-586 | 3,4-diCl-Ph | 4-(HO-(CH ₂) ₂ -O)-Pip-CO-CH ₂ |
| 2-587 | 3,4-diCl-Ph | 4-(HO-(CH ₂) ₃ -O)-Pip-CO-CH ₂ |
| 2-588 | 3,4-diCl-Ph | 4-H ₂ N-Pip-CO-CH ₂ |
| 2-589 | 3,4-diCl-Ph | 4-(AcNH)-Pip-CO-CH ₂ |
| 2-590 | 3,4-diCl-Ph | 4-(HO-CH ₂ -CONH)-Pip-CO-CH ₂ |
| 2-591 | 3,4-diCl-Ph | 4-(HO-(CH ₂) ₂ -O-CH ₂)-Pip-CO-CH ₂ |
| 2-592 | 3,4-diCl-Ph | 4-(HO-CO)-Pip-CO-CH ₂ |
| 2-593 | 3,4-diCl-Ph | 4-(HO-CO-CH ₂)-Pip-CO-CH ₂ |
| 2-594 | 3,4-diCl-Ph | 4-(HO-CO-(CH ₂) ₂)-Pip-CO-CH ₂ |
| 2-595 | 3,4-diCl-Ph | 4-(HO-CO-(CH ₂) ₃)-Pip-CO-CH ₂ |
| 2-596 | 3,4-diCl-Ph | 4-(HO-CO-(CH ₂) ₄)-Pip-CO-CH ₂ |
| 2-597 | 3,4-diCl-Ph | 4-(H ₂ N-CO)-Pip-CO-CH ₂ |
| 2-598 | 3,4-diCl-Ph | 4-(H ₂ N-CO-CH ₂)-Pip-CO-CH ₂ |

| | | |
|-------|-------------|---|
| 2-599 | 3,4-diCl-Ph | 4-(H ₂ N-CO-(CH ₂) ₂)-Pip-CO-CH ₂ |
| 2-600 | 3,4-diCl-Ph | 4-(H ₂ N-CO-(CH ₂) ₃)-Pip-CO-CH ₂ |
| 2-601 | 3,4-diCl-Ph | 4-(H ₂ N-CO-(CH ₂) ₄)-Pip-CO-CH ₂ |
| 2-602 | 3,4-diCl-Ph | 4-(HO-N(Me)-CO)-Pip-CO-CH ₂ |
| 2-603 | 3,4-diCl-Ph | 4-(HO-N(Me)-CO-CH ₂)-Pip-CO-CH ₂ |
| 2-604 | 3,4-diCl-Ph | 4-(HO-N(Me)-CO-(CH ₂) ₂)-Pip-CO-CH ₂ |
| 2-605 | 3,4-diCl-Ph | 4-(HO-N(Me)-CO-(CH ₂) ₃)-Pip-CO-CH ₂ |
| 2-606 | 3,4-diCl-Ph | 4-(HO-N(Me)-CO-(CH ₂) ₄)-Pip-CO-CH ₂ |
| 2-607 | 3,4-diCl-Ph | 4-(MeO-N(Me)-CO)-Pip-CO-CH ₂ |
| 2-608 | 3,4-diCl-Ph | 4-(MeO-N(Me)-CO-CH ₂)-Pip-CO-CH ₂ |
| 2-609 | 3,4-diCl-Ph | 4-(MeO-N(Me)-CO-(CH ₂) ₂)-Pip-CO-CH ₂ |
| 2-610 | 3,4-diCl-Ph | 4-(MeO-N(Me)-CO-(CH ₂) ₃)-Pip-CO-CH ₂ |
| 2-611 | 3,4-diCl-Ph | 4-(MeO-N(Me)-CO-(CH ₂) ₄)-Pip-CO-CH ₂ |
| 2-612 | 3,4-diCl-Ph | 3-Oxo-Pipr-CO-CH ₂ |
| 2-613 | 3,4-diCl-Ph | 4-Ac-Pipr-CO-CH ₂ |
| 2-614 | 3,4-diCl-Ph | 4-(HO-(CH ₂) ₂)-Pipr-CO-CH ₂ |
| 2-615 | 3,4-diF-Ph | 3-(HO-(CH ₂) ₂)-Pyrr-CO-CH ₂ |
| 2-616 | 3,4-diF-Ph | 3-(HO-(CH ₂) ₃)-Pyrr-CO-CH ₂ |
| 2-617 | 3,4-diF-Ph | 3-(HO-(CH ₂) ₄)-Pyrr-CO-CH ₂ |
| 2-618 | 3,4-diF-Ph | 3-(HO-CO-CH ₂)-Pyrr-CO-CH ₂ |
| 2-619 | 3,4-diF-Ph | 3-(HO-CO-(CH ₂) ₂)-Pyrr-CO-CH ₂ |
| 2-620 | 3,4-diF-Ph | 3-(HO-CO-(CH ₂) ₃)-Pyrr-CO-CH ₂ |
| 2-621 | 3,4-diF-Ph | 3-(HO-CH ₂)-Pip-CO-CH ₂ |
| 2-622 | 3,4-diF-Ph | 3-(HO-(CH ₂) ₂)-Pip-CO-CH ₂ |
| 2-623 | 3,4-diF-Ph | 3-(HO-(CH ₂) ₃)-Pip-CO-CH ₂ |
| 2-624 | 3,4-diF-Ph | 3-(HO-(CH ₂) ₄)-Pip-CO-CH ₂ |
| 2-625 | 3,4-diF-Ph | 3-(HO-CH ₂ -O)-Pip-CO-CH ₂ |
| 2-626 | 3,4-diF-Ph | 3-(HO-(CH ₂) ₂ -O)-Pip-CO-CH ₂ |
| 2-627 | 3,4-diF-Ph | 3-(HO-(CH ₂) ₃ -O)-Pip-CO-CH ₂ |
| 2-628 | 3,4-diF-Ph | 3-(HO-CH ₂ -CONH)-Pip-CO-CH ₂ |
| 2-629 | 3,4-diF-Ph | 3-(HO-(CH ₂) ₂ -O-CH ₂)-Pip-CO-CH ₂ |
| 2-630 | 3,4-diF-Ph | 3-(HO-N(Me)-CO)-Pip-CO-CH ₂ |
| 2-631 | 3,4-diF-Ph | 3-(HO-N(Me)-CO-CH ₂)-Pip-CO-CH ₂ |
| 2-632 | 3,4-diF-Ph | 3-(HO-N(Me)-CO-(CH ₂) ₂)-Pip-CO-CH ₂ |
| 2-633 | 3,4-diF-Ph | 3-(HO-N(Me)-CO-(CH ₂) ₃)-Pip-CO-CH ₂ |

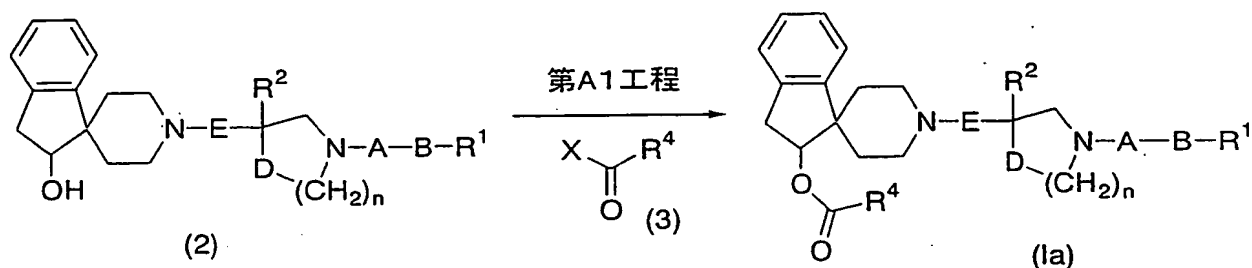
| | | |
|-------|-------------|---|
| 2-634 | 3,4-diF-Ph | 3-(HO-N(Me)-CO-(CH ₂) ₄)-Pip-CO-CH ₂ |
| 2-635 | 3,4-diF-Ph | 3-(MeO-N(Me)-CO)-Pip-CO-CH ₂ |
| 2-636 | 3,4-diF-Ph | 3-(MeO-N(Me)-CO-CH ₂)-Pip-CO-CH ₂ |
| 2-637 | 3,4-diF-Ph | 3-(MeO-N(Me)-CO-(CH ₂) ₂)-Pip-CO-CH ₂ |
| 2-638 | 3,4-diF-Ph | 3-(MeO-N(Me)-CO-(CH ₂) ₃)-Pip-CO-CH ₂ |
| 2-639 | 3,4-diF-Ph | 3-(MeO-N(Me)-CO-(CH ₂) ₄)-Pip-CO-CH ₂ |
| 2-640 | 3,4-diF-Ph | 3-(HO-(CH ₂) ₂)-Pipr-CO-CH ₂ |
| 2-641 | 3,4-diCl-Ph | 3-(HO-(CH ₂) ₂)-Pyrr-CO-CH ₂ |
| 2-642 | 3,4-diCl-Ph | 3-(HO-(CH ₂) ₃)-Pyrr-CO-CH ₂ |
| 2-643 | 3,4-diCl-Ph | 3-(HO-(CH ₂) ₄)-Pyrr-CO-CH ₂ |
| 2-644 | 3,4-diCl-Ph | 3-(HO-CO-CH ₂)-Pyrr-CO-CH ₂ |
| 2-645 | 3,4-diCl-Ph | 3-(HO-CO-(CH ₂) ₂)-Pyrr-CO-CH ₂ |
| 2-646 | 3,4-diCl-Ph | 3-(HO-CO-(CH ₂) ₃)-Pyrr-CO-CH ₂ |
| 2-647 | 3,4-diCl-Ph | 3-(HO-CH ₂)-Pip-CO-CH ₂ |
| 2-648 | 3,4-diCl-Ph | 3-(HO-(CH ₂) ₂)-Pip-CO-CH ₂ |
| 2-649 | 3,4-diCl-Ph | 3-(HO-(CH ₂) ₃)-Pip-CO-CH ₂ |
| 2-650 | 3,4-diCl-Ph | 3-(HO-(CH ₂) ₄)-Pip-CO-CH ₂ |
| 2-651 | 3,4-diCl-Ph | 3-(HO-CH ₂ -O)-Pip-CO-CH ₂ |
| 2-652 | 3,4-diCl-Ph | 3-(HO-(CH ₂) ₂ -O)-Pip-CO-CH ₂ |
| 2-653 | 3,4-diCl-Ph | 3-(HO-(CH ₂) ₃ -O)-Pip-CO-CH ₂ |
| 2-654 | 3,4-diCl-Ph | 3-(HO-CH ₂ -CONH)-Pip-CO-CH ₂ |
| 2-655 | 3,4-diCl-Ph | 3-(HO-(CH ₂) ₂ -O-CH ₂)-Pip-CO-CH ₂ |
| 2-656 | 3,4-diCl-Ph | 3-(HO-N(Me)-CO)-Pip-CO-CH ₂ |
| 2-657 | 3,4-diCl-Ph | 3-(HO-N(Me)-CO-CH ₂)-Pip-CO-CH ₂ |
| 2-658 | 3,4-diCl-Ph | 3-(HO-N(Me)-CO-(CH ₂) ₂)-Pip-CO-CH ₂ |
| 2-659 | 3,4-diCl-Ph | 3-(HO-N(Me)-CO-(CH ₂) ₃)-Pip-CO-CH ₂ |
| 2-660 | 3,4-diCl-Ph | 3-(HO-N(Me)-CO-(CH ₂) ₄)-Pip-CO-CH ₂ |
| 2-661 | 3,4-diCl-Ph | 3-(MeO-N(Me)-CO)-Pip-CO-CH ₂ |
| 2-662 | 3,4-diCl-Ph | 3-(MeO-N(Me)-CO-CH ₂)-Pip-CO-CH ₂ |
| 2-663 | 3,4-diCl-Ph | 3-(MeO-N(Me)-CO-(CH ₂) ₂)-Pip-CO-CH ₂ |
| 2-664 | 3,4-diCl-Ph | 3-(MeO-N(Me)-CO-(CH ₂) ₃)-Pip-CO-CH ₂ |
| 2-665 | 3,4-diCl-Ph | 3-(MeO-N(Me)-CO-(CH ₂) ₄)-Pip-CO-CH ₂ |
| 2-666 | 3,4-diCl-Ph | 3-(HO-(CH ₂) ₂)-Pipr-CO-CH ₂ |

[発明の実施の形態]

本発明の化合物 (I) は、以下に記載する方法に従って製造することができる。

化合物 (I) において R^3 が $-CO-R^4$ である化合物は、下記 A 法にしたがって製造することができる。

< A 法 >



上記式中、A、B、D、E、 R^1 、 R^2 、 R^4 及び n は前記と同意義を示し、X は、水酸基又は脱離基を示す。

X の定義における「脱離基」は、有機合成化学の分野で使用される脱離基であれば特に限定はなく、好適には、塩素原子、臭素原子又は碘素原子のようなハロゲン原子；メタンスルホニル又はエタンスルホニルのような低級アルカンスルホニル基；トリフルオロメタンスルホニル又はペンタフルオロエタンスルホニルのようなハロゲン低級アルカンスルホニル基；ベンゼンスルホニル、p-トルエンスルホニル又はp-ニトロベンゼンスルホニルのようなアリールスルホニル基であり、更に好適には、ハロゲン原子であり、特に好適には、塩素原子又は臭素原子である。

(第A1工程)

第A1工程は、化合物 (2) と化合物 (3) とを、不活性溶媒中、縮合剤の存在下又は非存在下、塩基の存在下又は非存在下、縮合させて、一般式 (I a) を有する化合物を製造する工程である。

使用される不活性溶媒は、本反応に不活性なものであれば特に限定はなく、例えば、ヘキサン、ヘプタン、リグロイン又は石油エーテルのような脂肪族炭化水素類；ベンゼン、トルエン又はキシレンのような芳香族炭化水素類；メチレンクロリド、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロエタン、クロロベンゼン又はジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類；ギ酸エチル、酢酸エチル、酢酸プロピル、酢酸

ブチル又は炭酸ジエチルのようなエステル類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン又はジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；アセトン、メチルエチルケトン、メチルイソブチルケトン、イソホロン又はシクロヘキサノンのようなケトン類；アセトニトリル又はイソブチルニトリルのようなニトリル類；ホルムアミド、N，N－ジメチルホルムアミド、N，N－ジメチルアセトアミド又はヘキサメチルリン酸トリアミドのようなアミド類；ジメチルスルホキシドのようなスルホキシド類；又はスルホランのようなスルホン類であり得、好適には、ハロゲン化炭化水素類であり、最も好適には、メチレンクロリドである。

使用される「縮合剤」は、例えば、

(1) ジエチルホスホリルシアニド又はジフェニルホスホリルアジドのような燐酸エステル類と下記塩基の組合せ；

(2) 1，3－ジシクロヘキシルカルボジイミド、1，3－ジイソプロピルカルボジイミド若しくは1－エチル－3－（3－ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド等のカルボジイミド類；前記カルボジイミド類と下記塩基の組合せ；又は前記カルボジイミド類とN－ヒドロキシスクシンイミド、1－ヒドロキシベンゾトリアゾール若しくはN－ヒドロキシ－5－ノルボルネン－2，3－ジカルボキシイミドのようなN－ヒドロキシ類の組合せ；

(3) 2，2’－ジピリジル ジサルファイド若しくは2，2’－ジベンゾチアゾリル ジサルファイドのようなジサルファイド類とトリフェニルホスフィン若しくはトリブチルホスフィンのようなホスフィン類の組合せ；

(4) N，N’－ジスクシンイミジルカーボネート、ジ－2－ピリジル カーボネート若しくはS，S’－ビス（1－フェニル－1H－テトラゾール－5－イル）ジチオカーボネートのようなカーボネート類；

(5) N，N’－ビス（2－オキソ－3－オキサゾリジニル）－ホスフィン酸クロライドのようなホスフィン酸クロライド類；

(6) N，N’－ジスクシンイミジルオキザレート、N，N’－ジフタルイミドオキザレート、N，N’－ビス（5－ノルボルネン－2，3－ジカルボキシイミジル）

オキザレート、1, 1'-ビス(ベンゾトリアゾリル)オキザレート、1, 1'-ビス(6-クロロベンゾトリアゾリル)オキザレート若しくは1, 1'-ビス(6-トリフルオロメチルベンゾトリアゾリル)オキザレートのようなオキザレート類;

(7) 前記ホスフィン類とアゾジカルボン酸ジエチル若しくは1, 1'-(アゾジカルボニル)ジピペリジンのようなアゾジカルボン酸エステル又はアゾジカルボキシアミド類の組合せ; 又は前記ホスフィン類と下記塩基の組合せ;

(8) N-エチル-5-フェニルイソオキサゾリウム-3'-スルホナートのようなN-低級アルキル-5-アリールイソオキサゾリウム-3'-スルホナート類;

(9) ジ-2-ピリジルジセレニドのようなジヘテロアリールジセレニド類;

(10) p-ニトロベンゼンスルホニルトリアゾリドのようなアリールスルホニルトリアゾリド類;

(11) 2-クロル-1-メチルピリジニウム ヨーダイドのような2-ハロ-1-低級アルキルピリジニウム ハライド類;

(12) 1, 1'-オキザリルジイミダゾール若しくはN, N'-カルボニルジイミダゾールのようなイミダゾール類;

(13) 3-エチル-2-クロロ-ベンゾチアゾリウム フルオロボレートのような3-低級アルキル-2-ハロゲン-ベンゾチアゾリウム フルオロボレート類;

(14) 3-メチル-ベンゾチアゾール-2-セロンのような3-低級アルキル-ベンゾチアゾール-2-セロン類;

(15) フェニルジクロロホスフェート若しくはポリホスフェートエステルのようなホスフェート類;

(16) クロロスルホニルイソシアネートのようなハロゲノスルホニルイソシアネート類;

(17) トリメチルシリルクロリド若しくはトリエチルシリルクロリドのようなハロゲノシラン類;

(18) メタンスルホニルクロリドのような低級アルカンスルホニルハライドと下記塩基の組合せ;

(19) N, N, N', N'-テトラメチルクロロホルマミジウムクロリドのような

N, N, N', N' - テトラ低級アルキルハロゲノホルマミジウムクロリド類；
であり得、好適には、上記（５）である。

塩基は、通常のアルキル化反応に使用される塩基であれば特に限定はなく、例えば、炭酸リチウム、炭酸ナトリウム若しくは炭酸カリウムのようなアルカリ金属炭酸塩類；炭酸水素リチウム、炭酸水素ナトリウム若しくは炭酸水素カリウムのようなアルカリ金属重炭酸塩類；水素化リチウム、水素化ナトリウム若しくは水素化カリウムのようなアルカリ金属水素化物類；水酸化リチウム、水酸化ナトリウム若しくは水酸化カリウムのようなアルカリ金属水酸化物類；リチウムメトキシド、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド若しくはカリウム *t*-ブトキシドのようなアルカリ金属アルコキシド類；又はトリエチルアミン、トリブチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリン、ピリジン、4-(N, N-ジメチルアミノ)ピリジン、N, N-ジメチルアニリン、N, N-ジエチルアニリン、1, 5-ジアザビシクロ[4. 3. 0]ノナ-5-エン、1, 4-ジアザビシクロ[2. 2. 2]オクタン(DABCO)若しくは1, 8-ジアザビシクロ[5. 4. 0]-7-ウンデセン(DBU)のような有機アミン類であり得、好適には有機アミン類であり、最も好適には、トリエチルアミンである。

反応温度は、原料化合物、縮合剤、塩基及び溶媒の種類等によって異なるが、通常、-20℃乃至200℃（好適には0℃乃至120℃）である。

反応時間は、原料化合物、縮合剤、塩基、溶媒及び反応温度等により異なるが、通常、5分乃至48時間（好適には15分乃至24時間）である。

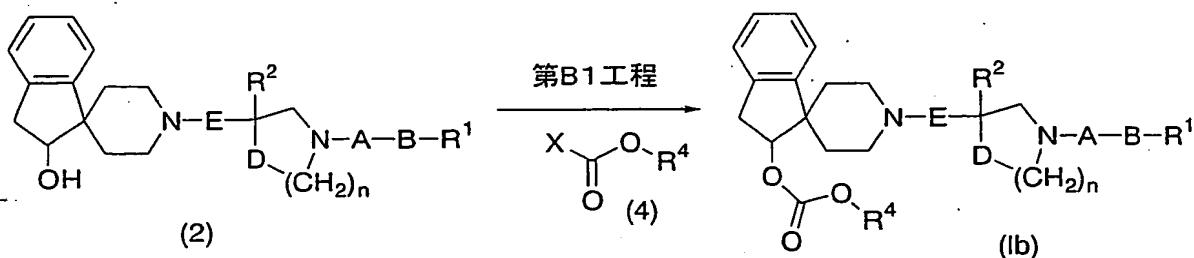
尚、Xが水酸基である化合物（３）を用いる場合、反応は、好適には、縮合剤の存在下に行われる。また、本工程では、化合物（３）の代わりに、酸無水物（例えば、一般式： $R^4-CO-O-CO-R^4$ を有する化合物、又は化合物（３）と酢酸のような有機酸との酸無水物）を用いることもできる。

反応終了後、目的化合物は、常法に従って、反応混合物から採取される。例えば、反応混合物を適宜中和し、又、不溶物が存在する場合には濾過により除去した後、水と酢酸エチルのような混和しない有機溶媒を加え、水等で洗浄後、目的化合物を含む有機層を分離し、無水硫酸マグネシウム、無水硫酸ナトリウム等で乾燥後、溶

剤を留去することによって得られる。得られた目的化合物は必要ならば、常法により精製される。例えば再結晶、再沈殿、又は通常の有機化合物の分離精製に用られている方法、例えば、シリカゲル、アルミナ、マグネシウム-シリカゲル系のフロリジルのような担体を用いた吸着カラムクロマトグラフィー法；セファデックスLH-20（ファルマシア社製）、アンバーライトXAD-11（ローム・アンド・ハース社製）、ダイヤイオンHP-20（三菱化学社製）のような担体を用いた分配カラムクロマトグラフィー等の合成吸着剤を使用する方法、イオン交換クロマトを使用する方法、又は、シリカゲル若しくはアルキル化シリカゲルによる順相・逆相カラムクロマトグラフィー法（好適には、高速液体クロマトグラフィーである。）を適宜組合せ、適切な溶離剤で溶出することによって分離、精製することができる。

化合物（I）において R^3 が $-CO-O-R^4$ である化合物は、下記B法にしたがって製造することができる。

<B法>



上記式中、A、B、D、E、 R^1 、 R^2 、 R^4 、X及びnは前記と同意義を示す。

（第B1工程）

第B1工程は、化合物（2）と化合物（4）とを、不活性溶媒中、縮合剤の存在下又は非存在下、塩基の存在下、縮合させて、一般式（Ib）を有する化合物を製造する工程である。

本工程において、不活性溶媒、縮合剤及び塩基は、「第A1工程」で述べられたものと同様のものを用いることができる。（但し、本工程において用いられる塩基は、最も好適には、ジイソプロピルエチルアミンである。）

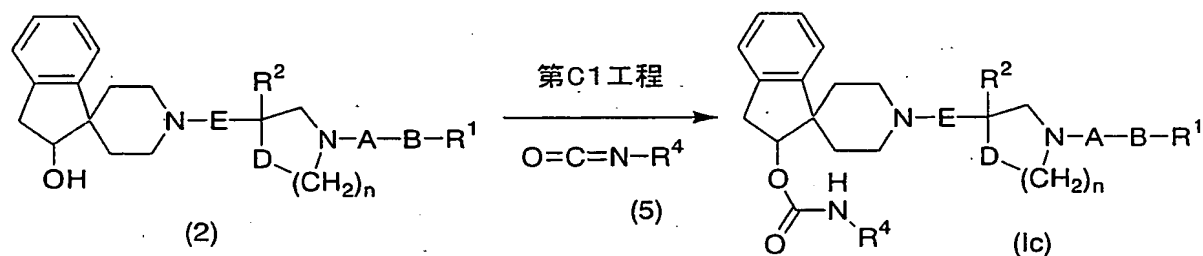
反応温度は、原料化合物、縮合剤、塩基及び溶媒の種類等によって異なるが、通常、 -20°C 乃至 200°C （好適には 0°C 乃至 120°C ）である。

反応時間は、原料化合物、縮合剤、塩基、溶媒及び反応温度等により異なるが、通常、5分乃至48時間（好適には15分乃至24時間）である。

反応終了後、必要ならば目的化合物は、「第A1工程」に記した方法と同様の方法で精製することができる。

化合物（I）において R^3 が $-\text{CO}-\text{NH}-\text{R}^4$ 又は $-\text{CO}-\text{NH}_2$ である化合物は、下記C法にしたがって製造することができる。

<C法>



上記式中、A、B、D、E、 R^1 、 R^2 、 R^4 及びnは前記と同意義を示す。

（第C1工程）

第C1工程は、化合物（2）と化合物（5）とを、不活性溶媒中、塩基存在下又は非存在下で反応させて、一般式（Ic）を有する化合物を製造する工程である。

本工程において、不活性溶媒及び塩基は、「第A1工程」で述べられたものと同様のものを用いることができる。[但し、本工程において、好適には、芳香族炭化水素類、ハロゲン化炭化水素類又はニトリル類（更に好適には、芳香族炭化水素類）が溶媒として用いられ、有機アミン類（更に好適には、ジイソプロピルエチルアミン）が塩基として用いられる。]

反応温度は、原料化合物、塩基及び溶媒の種類等によって異なるが、通常、 -20°C 乃至 200°C （好適には 0°C 乃至 120°C ）である。

反応時間は、原料化合物、塩基、溶媒及び反応温度等により異なるが、通常、5

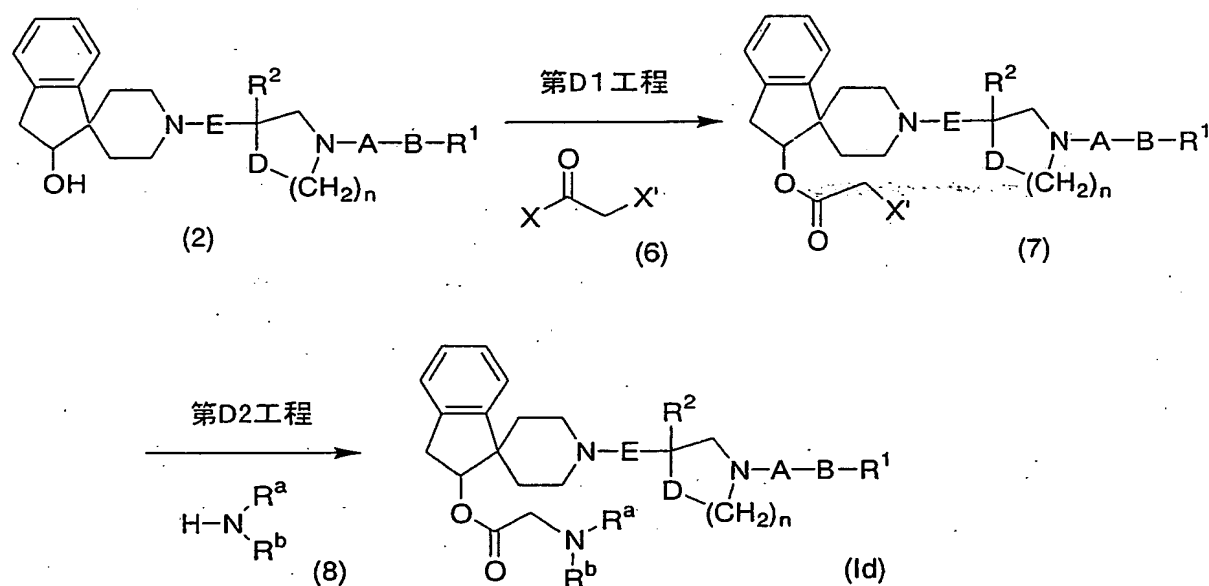
分乃至48時間（好適には15分乃至24時間）である。

本工程において、化合物（5）の代わりにイソシアン酸を用いれば、 R^3 が $-CO-NH_2$ である化合物を製造することができる。

反応終了後、必要ならば目的化合物は、「第A1工程」に記した方法と同様の方法で精製することができる。

化合物（I）において R^3 が $-CO-CH_2-N(R^a)R^b$ である化合物は、下記D法にしたがって製造することができる。

<D法>



上記式中、A、B、D、E、 R^1 、 R^2 、 R^a 、 R^b 、X及びnは前記と同意義を示し、 X' は、脱離基を示す。

X' の定義における「脱離基」は、Xの定義における脱離基と同様の基であり得、好適には、ハロゲン原子であり、特に好適には、塩素原子又は臭素原子であり、最も好適には、臭素原子である。

（第D1工程）

第D1工程は、化合物（2）と化合物（6）とを、不活性溶媒中、塩基存在下で

反応させて、化合物（７）を製造する工程である。

本工程において、不活性溶媒及び塩基は、「第Ａ１工程」で述べられたものと同様のものを用いることができる。（但し、本工程において用いられる塩基は、最も好適には、ジイソプロピルエチルアミンである。）

反応温度は、原料化合物、塩基、溶媒の種類等によって異なるが、通常、 -20°C 乃至 200°C （好適には 0°C 乃至 120°C ）である。

反応時間は、原料化合物、塩基、溶媒、反応温度等により異なるが、通常、５分乃至４８時間（好適には１５分乃至２４時間）である。

反応終了後、必要ならば目的化合物は、「第Ａ１工程」に記した方法と同様の方法で精製することができる。

（第Ｄ２工程）

第Ｄ２工程は、化合物（７）と化合物（８）とを、不活性溶媒中、塩基存在下又は非存在下で反応させて、一般式（Ｉｄ）を有する化合物を製造する工程である。

本工程において、不活性溶媒及び塩基は、「第Ａ１工程」で述べられたものと同様のものを用いることができる。〔但し、本工程において、好適には、ニトリル類（特に好適には、アセトニトリル）が溶媒として用いられる。〕

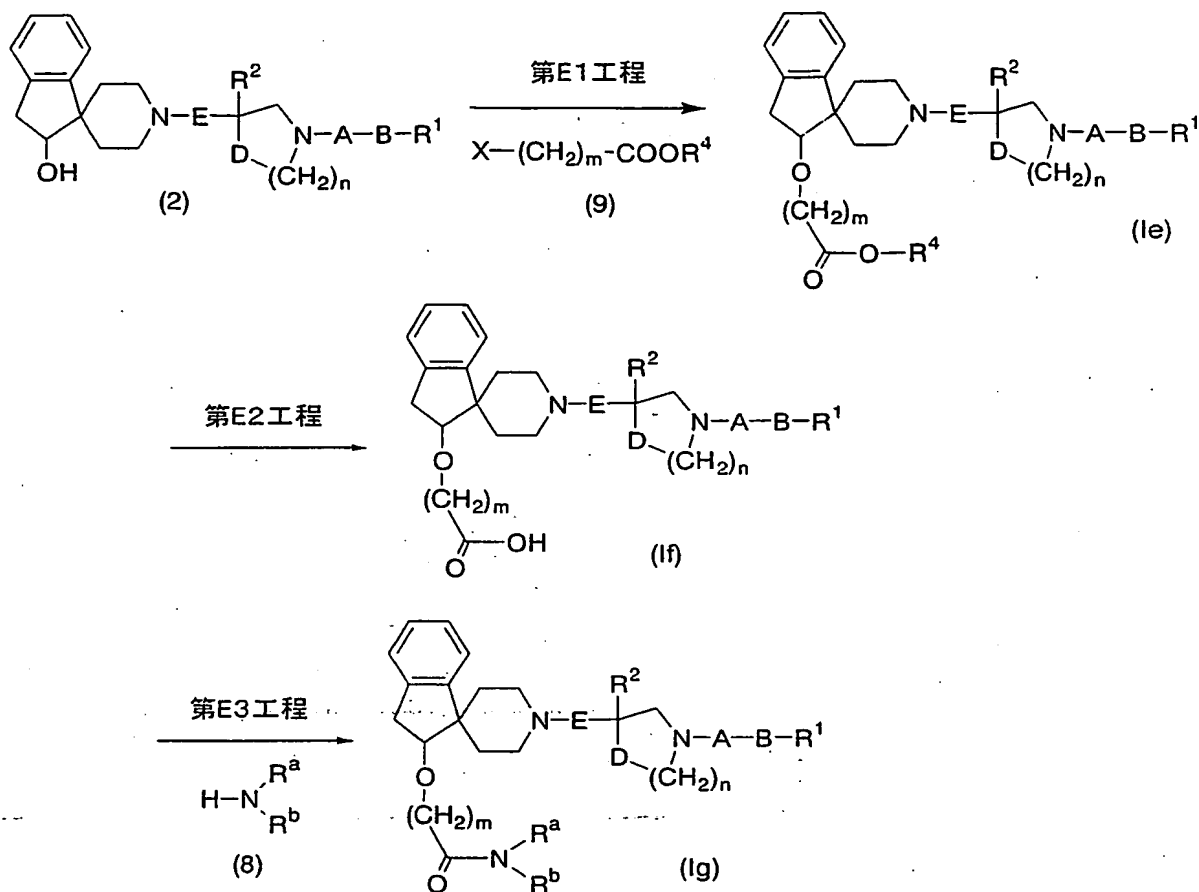
反応温度は、原料化合物、塩基及び溶媒の種類等によって異なるが、通常、 -20°C 乃至 200°C （好適には 0°C 乃至 120°C ）である。

反応時間は、原料化合物、塩基、溶媒及び反応温度等により異なるが、通常、５分乃至４８時間（好適には１５分乃至２４時間）である。

反応終了後、必要ならば目的化合物は、「第Ａ１工程」に記した方法と同様の方法で精製することができる。

化合物（Ｉ）において R^3 が $-(\text{CH}_2)_m-\text{CO}-\text{R}^5$ である化合物は、下記Ｅ法にしたがって製造することができる。

<Ｅ法>



上記式中、A、B、D、E、 R^1 、 R^2 、 R^4 、 R^a 、 R^b 、X、m及びnは前記と同意義を示す。

(第E1工程)

第E1工程は、化合物(2)と化合物(9)とを、不活性溶媒中、塩基存在下で反応させて、一般式(Ie)を有する化合物を製造する工程である。

使用される不活性溶媒は、本反応に不活性なものであれば特に限定はなく、例えば、ヘキサン、ヘプタン、リグロイン又は石油エーテルのような脂肪族炭化水素類；ベンゼン、トルエン又はキシレンのような芳香族炭化水素類；メチレンクロリド、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロエタン、クロロベンゼン又はジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類；ギ酸エチル、酢酸エチル、酢酸プロピル、酢酸ブチル又は炭酸ジエチルのようなエステル類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン又はジエチレング

リコールジメチルエーテルのようなエーテル類；アセトン、メチルエチルケトン、メチルイソブチルケトン、イソホロン又はシクロヘキサノンのようなケトン類；アセトニトリル又はイソブチルニトリルのようなニトリル類；ホルムアミド、N，N－ジメチルホルムアミド、N，N－ジメチルアセトアミド又はヘキサメチルリン酸トリアミドのようなアミド類；ジメチルスルホキシドのようなスルホキシド類；、スルホランのようなスルホン類；又はこれらの混合溶媒であり得、好適には、脂肪族炭化水素類、芳香族炭化水素類、エーテル類又はこれらの混合溶媒であり、更に好適には、芳香族炭化水素類、エーテル類又はこれらの混合溶媒である。

塩基は、通常のアルキル化反応に使用される塩基であれば特に限定はなく、例えば、炭酸リチウム、炭酸ナトリウム若しくは炭酸カリウムのようなアルカリ金属炭酸塩類；炭酸水素リチウム、炭酸水素ナトリウム若しくは炭酸水素カリウムのようなアルカリ金属重炭酸塩類；水素化リチウム、水素化ナトリウム若しくは水素化カリウムのようなアルカリ金属水素化物類；水酸化リチウム、水酸化ナトリウム若しくは水酸化カリウムのようなアルカリ金属水酸化物類；リチウムメトキシド、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド若しくはカリウムt－ブトキシドのようなアルカリ金属アルコキシド類；トリエチルアミン、トリブチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N－メチルモルホリン、ピリジン、4－（N，N－ジメチルアミノ）ピリジン、N，N－ジメチルアニリン、N，N－ジエチルアニリン、1，5－ジアザビシクロ〔4．3．0〕ノナ－5－エン、1，4－ジアザビシクロ〔2．2．2〕オクタン（DABCO）若しくは1，8－ジアザビシクロ〔5．4．0〕－7－ウンデセン（DBU）のような有機アミン類；又はカリウム　ビス（トリメチルシリル）アミドのようなアミド類であり得、好適にはアミド類であり、最も好適には、カリウム　ビス（トリメチルシリル）アミドである。

反応温度は、原料化合物、縮合剤、塩基及び溶媒の種類等によって異なるが、通常、－20℃乃至200℃（好適には0℃乃至120℃）である。

反応時間は、原料化合物、縮合剤、塩基、溶媒及び反応温度等により異なるが、通常、5分乃至48時間（好適には15分乃至24時間）である。

反応終了後、必要ならば目的化合物は、「第A1工程」に記した方法と同様の方法

で精製することができる。

(第E2工程)

第E2工程は、一般式(Ie)を有する化合物を、不活性溶媒中、酸若しくは塩基の存在下で加水分解して、一般式(If)を有する化合物を製造する工程である。

使用される不活性溶媒は、本反応に不活性なものであれば特に限定はなく、例えば、ヘキサン、ヘプタン、リグロイン又は石油エーテルのような脂肪族炭化水素類；ベンゼン、トルエン又はキシレンのような芳香族炭化水素類；メチレンクロリド、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロエタン、クロロベンゼン又はジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類；ギ酸エチル、酢酸エチル、酢酸プロピル、酢酸ブチル又は炭酸ジエチルのようなエステル類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン又はジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；アセトン、メチルエチルケトン、メチルイソブチルケトン、イソホロン又はシクロヘキサノンのようなケトン類；アセトニトリル又はイソブチルニトリルのようなニトリル類；ホルムアミド、N、N-ジメチルホルムアミド、N、N-ジメチルアセトアミド又はヘキサメチルリン酸トリアミドのようなアミド類；ジメチルスルホキシドのようなスルホキシド類；スルホランのようなスルホン類；メタノール、エタノール、プロパノール、2-プロパノール、ブタノール、エチレングリコール又はジエチレングリコールのようなアルコール類；水；又は、水と前記有機溶媒との混合溶媒であり得、好適には、ハロゲン化炭化水素類であり、最も好適には、メチレンクロリドである。

使用される酸は、例えば、塩酸、硫酸、リン酸又は臭化水素酸のような無機酸類、メタンスルホン酸又はエタンスルホン酸のようなスルホン酸類、或いは、酢酸、プロピオン酸又はトリフルオロ酢酸のようなカルボン酸類であり得、好適には、塩酸、硫酸又はトリフルオロ酢酸であり、特に好適には、トリフルオロ酢酸である。

使用される塩基は、例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化バリウム又は水酸化リチウムのようなアルカリ金属水酸化物類であり得、好適には、水酸化ナトリウム又は水酸化カリウムである。

反応温度は、原料化合物、酸若しくは塩基及び溶媒の種類等によって異なるが、通常、 -20°C 乃至 200°C （好適には 0°C 乃至 120°C ）である。

反応時間は、原料化合物、酸若しくは塩基、溶媒及び反応温度等により異なるが、通常、5分乃至48時間（好適には15分乃至24時間）である。

反応終了後、必要ならば目的化合物は、「第A1工程」に記した方法と同様の方法で精製することができる。

（第E3工程）

第E3工程は、一般式（I f）を有する化合物と化合物（8）とを、不活性溶媒中、縮合剤の存在下又は非存在下、塩基の存在下又は非存在下で反応させて、一般式（I g）を有する化合物を製造する工程である。

使用される不活性溶媒は、本反応に不活性なものであれば特に限定はなく、例えば、ヘキサン、ヘプタン、リグロイン又は石油エーテルのような脂肪族炭化水素類；ベンゼン、トルエン又はキシレンのような芳香族炭化水素類；メチレンクロリド、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロエタン、クロロベンゼン又はジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類；ギ酸エチル、酢酸エチル、酢酸プロピル、酢酸ブチル又は炭酸ジエチルのようなエステル類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン又はジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；アセトン、メチルエチルケトン、メチルイソブチルケトン、イソホロン又はシクロヘキサノンのようなケトン類；アセトニトリル又はイソブチルニトリルのようなニトリル類；ホルムアミド、N，N-ジメチルホルムアミド、N，N-ジメチルアセトアミド又はヘキサメチルリン酸トリアミドのようなアミド類；ジメチルスルホキシドのようなスルホキシド類；スルホランのようなスルホン類；又はこれらの混合溶媒であり得、好適には、ハロゲン化炭化水素類、アミド類、又はこれらの混合溶媒であり、最も好適には、メチレンクロリド、N，N-ジメチルホルムアミド、又はこれらの混合溶媒である。

本工程において、縮合剤及び塩基は、「第A1工程」で述べられたものと同様のものを用いることができる。

反応温度は、原料化合物、縮合剤、塩基及び溶媒の種類等によって異なるが、通常、 -20°C 乃至 200°C （好適には 0°C 乃至 120°C ）である。

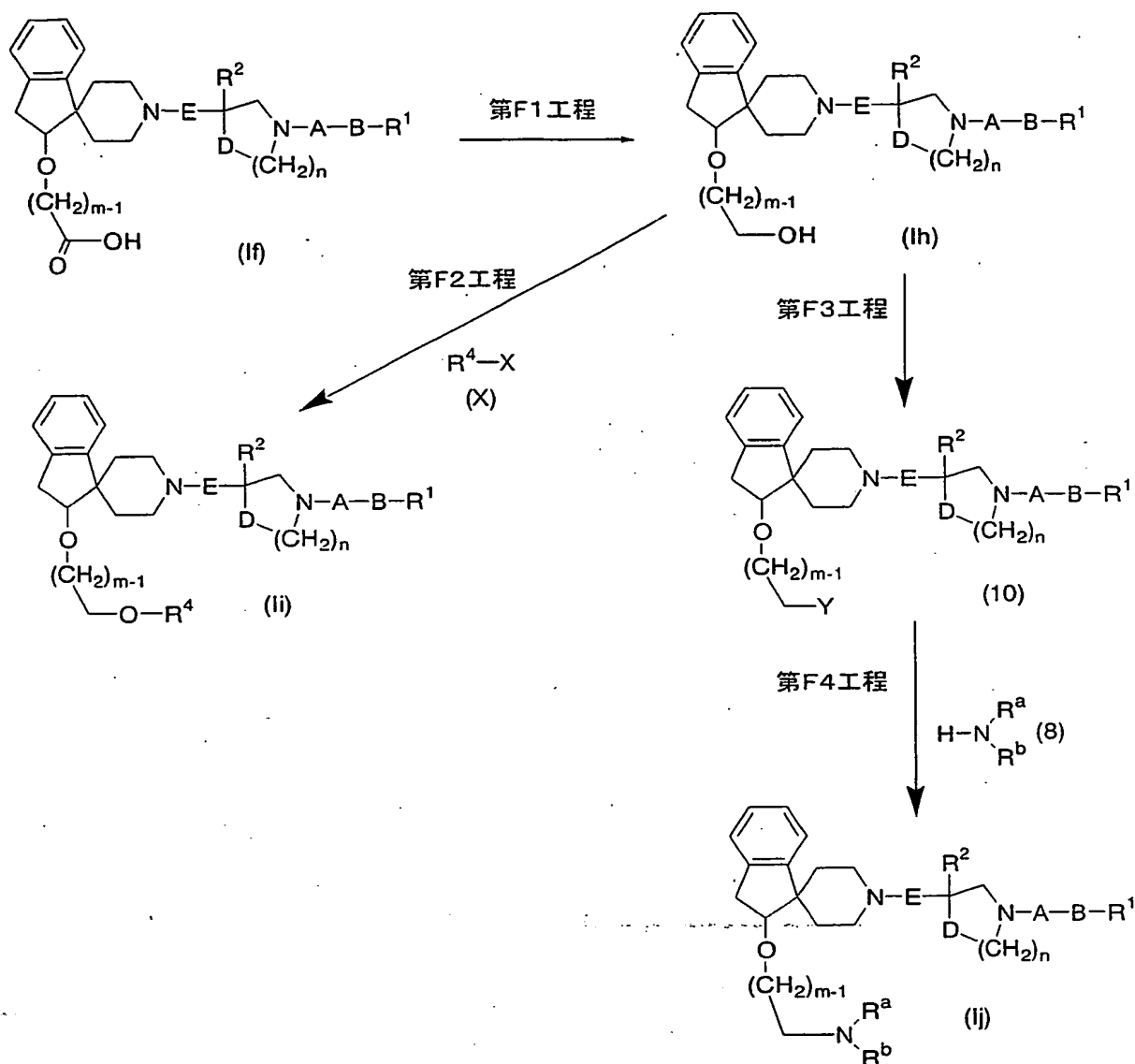
反応時間は、原料化合物、縮合剤、塩基、溶媒及び反応温度等により異なるが、通常、5分乃至48時間（好適には15分乃至24時間）である。

反応終了後、必要ならば目的化合物は、「第A1工程」に記した方法と同様の方法で精製することができる。

尚、本工程は、例えば、まず化合物（If）とハロゲン化剤（例えば、塩化チオニル又はオキサリルクロリド）とを上記溶媒中で反応させ、得られた反応性誘導体（アシルハライド体）と化合物（8）とを上記溶媒中で反応させることによって実施することができる。

化合物（I）において R^3 が $-(\text{CH}_2)_m-\text{R}^5$ であり、 m が2乃至6である化合物は、下記F法にしたがって製造することができる。

<F法>



上記式中、A、B、D、E、 R^1 、 R^2 、 R^4 、 R^a 、 R^b 、X、m及びnは前記と同意義を示し（但し、上記反応スキームにおいてmは2乃至6の整数である）、Yは脱離基を示す。

Yの定義における「脱離基」は、有機合成化学の分野で使用される脱離基であれば特に限定はなく、好適には、塩素原子、臭素原子又はヨ素原子のようなハロゲン原子；メタンスルホニルオキシ又はエタンスルホニルオキシのような低級アルカンスルホニルオキシ基；トリフルオロメタンスルホニルオキシ又はペンタフルオロエタンスルホニルオキシのようなハロゲン低級アルカンスルホニルオキシ基；ベンゼ

ンスルホニルオキシ、p-トルエンスルホニルオキシ又はp-ニトロベンゼンスルホニルオキシのようなアリールスルホニルオキシ基であり、更に好適には、ハロゲン原子、低級アルカンスルホニルオキシ基、又はハロゲン低級アルカンスルホニルオキシ基であり、より更に好適には、塩素原子、臭素原子、メタンスルホニルオキシ又はトリフルオロメタンスルホニルオキシであり、特に好適には、メタンスルホニルオキシである。

(第F1工程)

第F1工程は、一般式(I f)を有する化合物を、不活性溶媒中、還元剤を用いて還元して、一般式(I h)を有する化合物を製造する工程である。

使用される不活性溶媒は、本反応に不活性なものであれば特に限定はなく、例えば、ヘキサン、ヘプタン、リグロイン又は石油エーテルのような脂肪族炭化水素類；ベンゼン、トルエン又はキシレンのような芳香族炭化水素類；メチレンクロリド、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロエタン、クロロベンゼン又はジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類；ギ酸エチル、酢酸エチル、酢酸プロピル、酢酸ブチル又は炭酸ジエチルのようなエステル類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン又はジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；アセトン、メチルエチルケトン、メチルイソブチルケトン、イソホロン又はシクロヘキサノンのようなケトン類；アセトニトリル又はイソブチルニトリルのようなニトリル類；ホルムアミド、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド又はヘキサメチルリン酸トリアミドのようなアミド類；ジメチルスルホキシドのようなスルホキシド類；又はスルホランのようなスルホン類であり得、好適には、芳香族炭化水素類、エーテル類であり、更に好適には、エーテル類であり、特に好適には、ジエチルエーテル又はテトラヒドロフランである。

使用される還元剤は、例えば、ボラン、ジボラン、ボラン-ジメチルスルフィド錯体、ボラン-テトラヒドロフラン錯体；水素化シアノホウ素ナトリウム、水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素亜鉛又は水素化ホウ素リチウムのような水素化ホウ素アルカリ金属；或いは、水素化アルミニウムリチウム又は水素化リチウムトリ

-tert-ブトキシドアルミニウムのような水素化アルミニウム化合物であり得、好適には、ボラン、ボラン-ジメチルスルフィド錯体又はボラン-テトラヒドロフラン錯体であり、特に好適には、ボラン-テトラヒドロフラン錯体である。

反応温度は、原料化合物、還元剤及び溶媒の種類等によって異なるが、通常、 -20°C 乃至 200°C （好適には 0°C 乃至 120°C ）である。

反応時間は、原料化合物、還元剤、溶媒及び反応温度等により異なるが、通常、5分乃至48時間（好適には15分乃至24時間）である。

反応終了後、必要ならば目的化合物は、「第A1工程」に記した方法と同様の方法で精製することができる。

（第F2工程）

第F2工程は、一般式（Ih）を有する化合物と化合物（10）とを、不活性溶媒中、縮合剤の存在下又は非存在下、塩基の存在下又は非存在下で反応させて、一般式（Ii）を有する化合物を製造する工程であり、前記「第A1工程」と同様の方法で実施される。

反応終了後、必要ならば目的化合物は、「第A1工程」に記した方法と同様の方法で精製することができる。

（第F3工程）

第F3工程は、一般式（Ih）を有する化合物と、ハロゲン化剤（例えば、チオニルクロリド又はオキサリルクロリド等）若しくはスルホニル化剤（例えば、メタンスルホニルクロリド、トリフルオロメタンスルホニルクロリド、ベンゼンスルホニルクロリド又はp-トルエンスルホニルクロリド等）とを、不活性溶媒中、塩基の存在下又は非存在下で反応させて、化合物（10）を製造する工程である。

本工程において、不活性溶媒及び塩基は、「第A1工程」で述べられたものと同様のものを用いることができる。

反応温度は、原料化合物、ハロゲン化剤若しくはスルホニル化剤、塩基及び溶媒の種類等によって異なるが、通常、 -20°C 乃至 200°C （好適には 0°C 乃至 12

0℃)である。

反応時間は、原料化合物、ハロゲン化剤若しくはスルホニル化剤、塩基、溶媒及び反応温度等により異なるが、通常、5分乃至48時間（好適には15分乃至24時間）である。

反応終了後、必要ならば目的化合物は、「第A1工程」に記した方法と同様の方法で精製することができる。

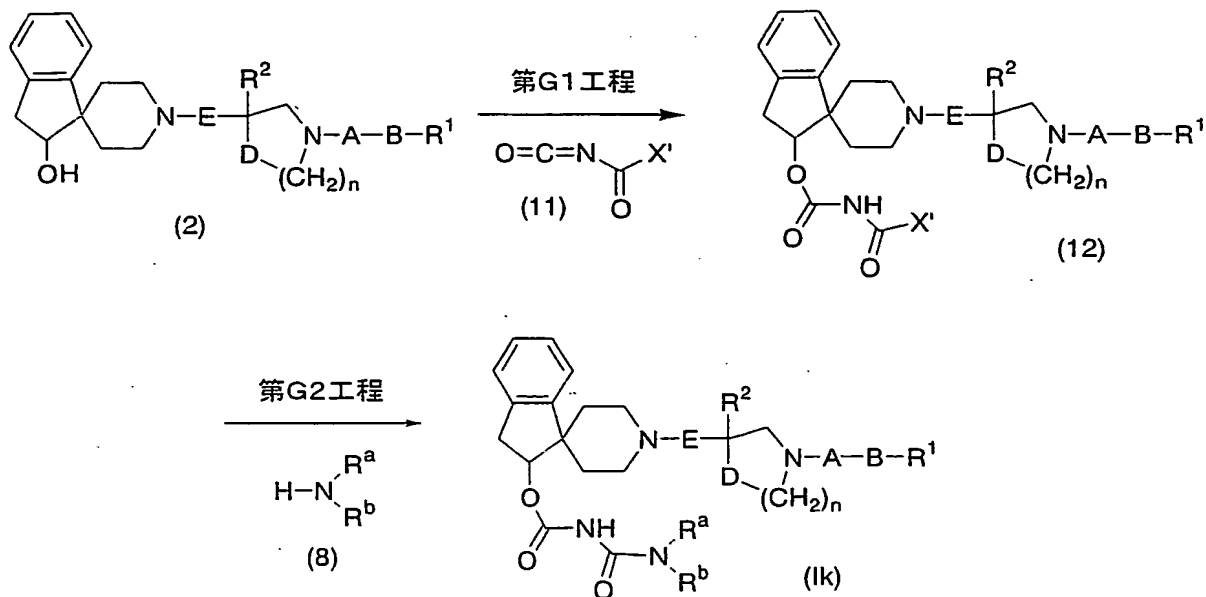
（第F4工程）

第F4工程は、化合物(10)と化合物(8)とを、不活性溶媒中、塩基の存在下で反応させて、一般式(Ij)を有する化合物を製造する工程であり、前記「第D2工程」と同様の方法で実施される。[但し、本工程において、好適には、アミド類（特に好適には、N,N-ジメチルアセトアミド）が溶媒として用いられ、アルカリ金属重炭酸塩類（特に好適には、炭酸水素ナトリウム）が塩基として用いられる。]

反応終了後、必要ならば目的化合物は、「第A1工程」に記した方法と同様の方法で精製することができる。

化合物(I)において R^3 が $-CO-NH-CO-N(R^a)R^b$ である化合物は、下記G法にしたがって製造することができる。

<G法>



上記式中、A、B、D、E、 R^1 、 R^2 、 R^a 、 R^b 、 X' 及び n は前記と同意義を示す。

(第G1工程)

第G1工程は、化合物(2)と化合物(11)とを、不活性溶媒中、塩基存在下又は非存在下で反応させて、化合物(12)を製造する工程であり、前記「第C1工程」と同様の方法で実施される。[但し、本工程において、好適には、ハロゲン化炭化水素類(特に好適には、メチレンクロリド)が溶媒として用いられる。]

反応終了後、必要ならば目的化合物は、「第A1工程」に記した方法と同様の方法で精製することができる。

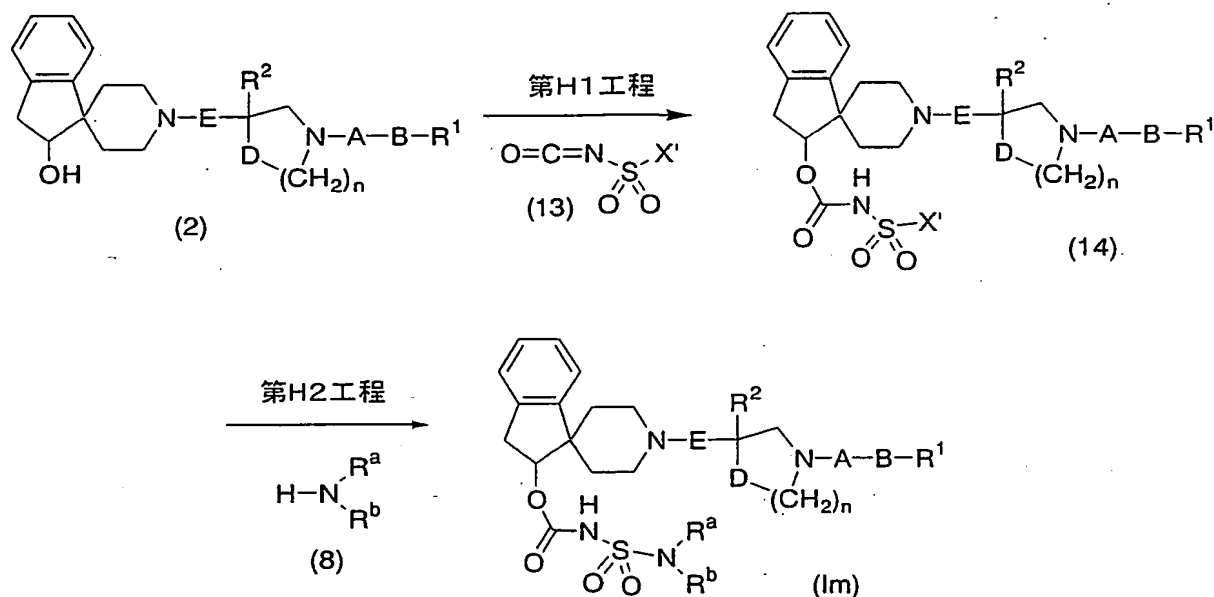
(第G2工程)

第G2工程は、化合物(12)と化合物(8)とを、不活性溶媒中、塩基の存在下で反応させて、一般式(Ik)を有する化合物を製造する工程であり、前記「第D2工程」と同様の方法で実施される。[但し、本工程において、好適には、ハロゲン化炭化水素類(特に好適には、メチレンクロリド)が溶媒として用いられる。]

反応終了後、必要ならば目的化合物は、「第A1工程」に記した方法と同様の方法で精製することができる。

化合物(I)において R^3 が $-\text{CO}-\text{NH}-\text{SO}_2-\text{N}(\text{R}^a)\text{R}^b$ である化合物は、下記H法にしたがって製造することができる。

<H法>



上記式中、A、B、D、E、 R^1 、 R^2 、 R^a 、 R^b 、 X' 及び n は前記と同意義を示す。

(第H1工程)

第H1工程は、化合物(2)と化合物(13)とを、不活性溶媒中、塩基存在下又は非存在下で反応させて、化合物(14)を製造する工程であり、前記「第C1工程」と同様の方法で実施される。[但し、本工程において、好適には、ハロゲン化炭化水素類(特に好適には、メチレンクロリド)が溶媒として用いられる。]

反応終了後、必要ならば目的化合物は、「第A1工程」に記した方法と同様の方法で精製することができる。

(第H2工程)

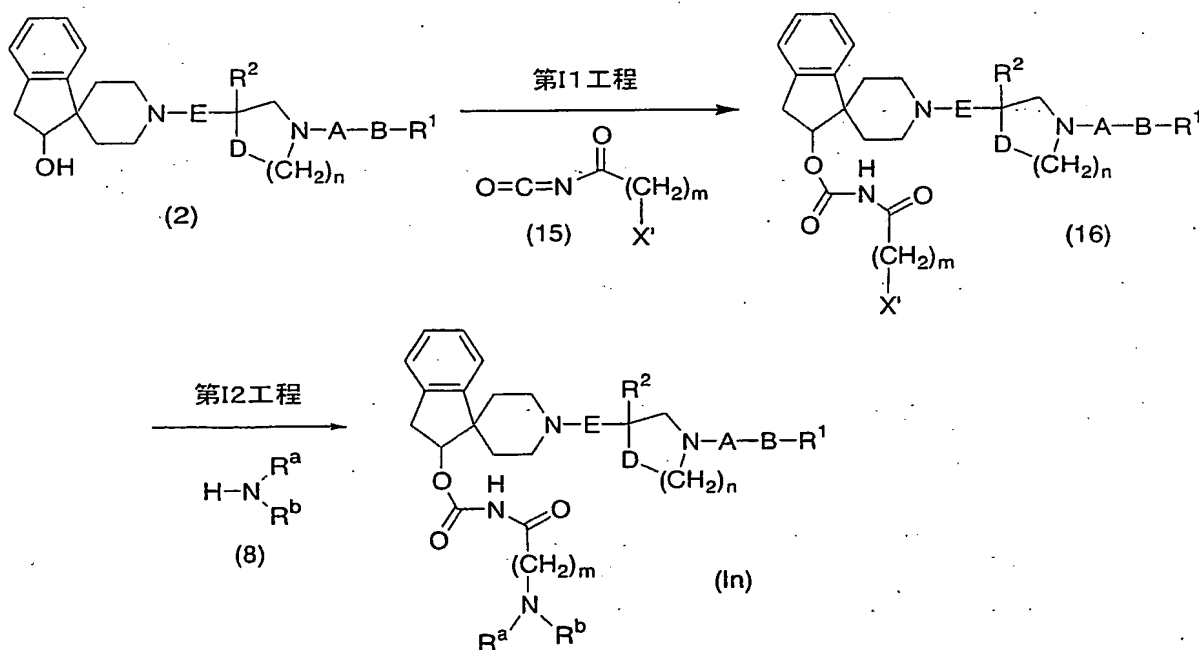
第H2工程は、化合物(14)と化合物(8)とを、不活性溶媒中、塩基の存在下又は非存在下で反応させて、一般式(Im)を有する化合物を製造する工程であ

り、前記「第D2工程」と同様の方法で実施される。[但し、本工程において、好適には、ハロゲン化炭化水素類（特に好適には、メチレンクロリド）が溶媒として用いられる。]

反応終了後、必要ならば目的化合物は、「第A1工程」に記した方法と同様の方法で精製することができる。

化合物（I）において R^3 が $-\text{CO}-\text{NH}-\text{CO}-(\text{CH}_2)_m-\text{N}(R^a)R^b$ である化合物は、下記I法にしたがって製造することができる。

< I 法 >



上記式中、A、B、D、E、 R^1 、 R^2 、 R^a 、 R^b 、 X' 、 m 及び n は前記と同意義を示す。

(第I1工程)

第I1工程は、化合物（2）と化合物（15）とを、不活性溶媒中、塩基存在下又は非存在下で反応させて、化合物（16）を製造する工程であり、前記「第C1工程」と同様の方法で実施される。[但し、本工程において、好適には、ハロゲン化炭化水素類（特に好適には、メチレンクロリド）が溶媒として用いられる。]

反応終了後、必要ならば目的化合物は、「第A1工程」に記した方法と同様の方法で精製することができる。

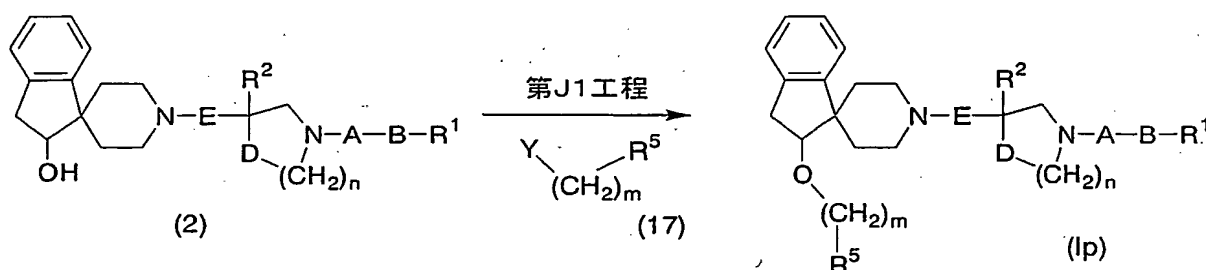
(第I2工程)

第I2工程は、化合物(16)と化合物(8)とを、不活性溶媒中、塩基の存在下又は非存在下で反応させて、一般式(I_n)を有する化合物を製造する工程であり、前記「第D2工程」と同様の方法で実施される。[但し、本工程において、好適には、ハロゲン化炭化水素類(特に好適には、メチレンクロリド)が溶媒として用いられる。]

反応終了後、必要ならば目的化合物は、「第A1工程」に記した方法と同様の方法で精製することができる。

化合物(I)においてR³が-(CH₂)_m-R⁵であり、mが1乃至6である化合物は、下記J法にしたがって製造することができる。

<J法>



上記式中、A、B、D、E、R¹、R²、R⁵、m及びnは前記と同意義を示し、Y'は脱離基を示す。

Y'の定義における脱離基は、Yの定義で述べられたものと同じ基であり得、好適にはハロゲン原子であり、更に好適には、塩素原子又は酸素原子であり、特に好適には、塩素原子である。

(第J1工程)

第J1工程は、化合物(2)と化合物(17)とを、不活性溶媒中、縮合剤の存

在下又は非存在下、塩基の存在下又は非存在下で反応させて、一般式 (I p) を有する化合物を製造する工程であり、前記「第 E 1 工程」と同様の方法で実施される。

反応終了後、必要ならば目的化合物は、「第 A 1 工程」に記した方法と同様の方法で精製することができる。

上記 A 法乃至 J 法における各出発原料は、公知の化合物か、公知化合物から有機化学の分野で周知の方法に従って容易に製造することができる。

例えば、化合物 (2) は、米国特許第 6, 511, 975 号のカラム 11 乃至 13 に開示された方法に従って製造することができる。また、化合物 (3)、化合物 (4)、化合物 (9) 及び化合物 (10) のような、脱離基を有する化合物は、例えば、相当するカルボン酸化合物若しくはアルコール化合物を、上記第 F 3 工程で述べられた方法に準じて、ハロゲン化若しくはスルホニル化することにより、容易に製造することができる。更に、化合物 (4)、化合物 (5) 及び化合物 (9) は、 R^4-X (式中、 R^4 及び X は前記と同意義を示す。) と適切な化合物とを、上記第 A 1 工程又は第 D 2 工程で述べられた方法に準じて反応させることにより、容易に製造することができる。

本発明の一般式 (I) を有する化合物及びその薬理上許容される塩は、ニューロキニン受容体 (NK_1 、 NK_2 及び NK_3 受容体) 対して拮抗作用を有するので、医薬として用いられ得る。その医薬は、 NK_1 、 NK_2 及び/又は NK_3 受容体が介在する疾患に投与することができ、そのような疾患としては、例えば、不安、うつ、精神症及び分裂症を含む中枢神経系の疾患；AIDSにおける痴呆、アルツハイマー型の老年性痴呆、アルツハイマー病、ダウン症候群、脱髄性疾患、筋萎縮性側索硬化症、神経障害、抹消神経障害、及び神経痛を含む神経変性性疾患；慢性閉塞性肺疾患、気管支炎、肺炎、気管支収縮、喘息、咳を含む呼吸器疾患；炎症性大腸疾患 (IBD)、乾癬、結合組織炎、骨関節炎、変性性関節炎、及び関節リウマチを含む炎症性疾患；湿疹；及び鼻炎を含むアレルギー疾患；蔓植物に対する過敏性疾患を含む過敏性疾患；結膜炎、春季結膜炎、春季カタル、種々の炎症性眼疾患に伴う

血液－眼房水関門の破壊、眼房内圧上昇、縮瞳を含む眼科疾患；接触性皮膚炎、アトピー性皮膚炎、蕁麻疹、及びその他の湿疹様皮膚炎を含む皮膚疾患；アルコール依存症を含む耽溺症；ストレスによる体性疾患；肩・手症候群を含む反射性交感神経ジストロフィー；気分変調；移植片の拒絶を含む望ましくない免疫反応及び全身性紅斑性狼瘡を含む免疫増強、或は免疫抑制に関連した疾患；内臓を調節する神経の異常による疾患、大腸炎、潰瘍性大腸炎、過敏性腸症候群、クローン病を含む消化器疾患；X線照射及び化学療法剤、毒物、毒素、妊娠、前庭障害、術後病、胃腸閉塞、胃腸運動低下、内臓痛、偏頭痛、頭蓋内圧増加、頭蓋内圧減少又は各種薬物投与に伴う副作用により誘発される嘔吐を含む嘔吐；膀胱炎、尿失禁を含む膀胱機能疾患；膠原病、強皮症、肝蛭感染による好酸球増多症；狭心症、偏頭痛、及びレイノー病を含む血管拡張、或は収縮による血流の異常による疾患；偏頭痛、頭痛、歯痛を含む痛み侵害受容の疼痛；睡眠時無呼吸症候群を挙げることができる。上記医薬は、特に、喘息、気管支炎及び慢性閉塞性肺疾患のような呼吸器疾患；鼻炎のようなアレルギー疾患；及び／又は尿失禁の予防剤若しくは治療剤として用いることができる。

本発明の一般式(I)を有する化合物又はその薬理上許容される塩の投与形態は、例えば、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤又はシロップ剤等による経口投与、或いは、注射剤又は座剤等による非経口投与であり得る。更に、本発明の一般式(I)を有する化合物又はその薬理上許容される塩は、粉末、溶液又は懸濁液の形態として経肺投与することもできる。これらのための製剤は賦形剤、滑沢剤、結合剤、崩壊剤、安定剤、矯味矯臭剤、希釈剤などの添加剤を用いて周知の方法で製造される。

賦形剤は、例えば、乳糖、白糖、ぶどう糖、マンニット若しくはソルビットのような糖誘導体、トウモロコシデンプン、バレイショデンプン、 α -デンプン、デキストリン若しくはカルボキシメチルデンプンのような澱粉誘導体、結晶セルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム若しくは内部架橋カルボキシメチルセルロースナトリウムのようなセルロース誘導体、アラビ

アゴム、デキストラン、又は、プルラン等の有機系賦形剤；或いは、軽質無水珪酸、合成珪酸アルミニウム若しくはメタ珪酸アルミン酸マグネシウムのような珪酸塩誘導体、燐酸カルシウムのような燐酸塩、炭酸カルシウムのような炭酸塩、又は、硫酸カルシウムのような硫酸塩等の無機系賦形剤であり得る。

滑沢剤は、例えば、ステアリン酸、ステアリン酸カルシウム若しくはステアリン酸マグネシウムのようなステアリン酸金属塩；タルク；コロイドシリカ；ビーガム若しくはゲイ蠟のようなワックス類；硼酸；アジピン酸；硫酸ナトリウムのような硫酸塩；グリコール；フマル酸；安息香酸ナトリウム；DL-ロイシン；脂肪酸ナトリウム塩；ラウリル硫酸ナトリウム若しくはラウリル硫酸マグネシウムのようなラウリル硫酸塩；無水珪酸若しくは珪酸水和物のような珪酸類；又は、上記澱粉誘導体であり得る。

結合剤は、例えば、ポリビニルピロリドン若しくはマクロゴール、或いは、前記賦形剤と同様の化合物であり得る。

崩壊剤は、例えば、前記賦形剤と同様の化合物、又は、クロスカルメロースナトリウム、カルボキシメチルスターチナトリウム若しくは架橋ポリビニルピロリドンのような化学修飾されたデンプン・セルロース類であり得る。

安定剤は、例えば、メチルパラベン若しくはプロピルパラベンのようなパラオキシ安息香酸エステル類；クロロブタノール、ベンジルアルコール若しくはフェニルエチルアルコールのようなアルコール類；塩化ベンザルコニウム；フェノール若しくはクレゾールのようなフェエノール類；チメロサール；デヒドロ酢酸；又は、ソルビン酸であり得る。

矯味矯臭剤は、通常使用される甘味料、酸味料若しくは香料等であり得る。

本発明の一般式（I）を有する化合物又はその薬理上許容される塩を経肺投与するための溶液又は懸濁液を製造する場合には、例えば、本発明の結晶を、水又は水と補助溶媒（例えば、エタノール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール等）の混合物に溶解若しくは懸濁させることにより製造することができる。そのような溶液又は懸濁液は、更に、防腐剤（例えば、塩化ベンザウコニウム）、可溶化

剤（例えば、Tween 80 若しくは Span 80 のようなポリソルベート、又は塩化ベンザルコニウムのような表面活性剤）、緩衝剤、等張化剤（例えば、塩化ナトリウム）、吸収促進剤及び／又は増粘剤を含有していてもよい。また、懸濁液は、懸濁化剤（例えば、微結晶質セルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム等）を更に含有していてもよい。

上記のように製造した経肺投与するための組成物は、吸入剤の分野で一般的な手段（例えばスポイト、ピペット、カニューレ又は噴霧器を用いて）により鼻腔又は口腔に直接投与される。噴霧器を用いる場合は、本発明の結晶を、適当な噴射剤（例えば、ジクロロフルオロメタン、トリクロロフルオロメタン若しくはジクロロテトラフルオロエタンのようなクロロフルオロカーボン、又は二酸化炭素等のガス等）と共に加圧パックの形にされたエアロゾールとして噴霧するか、ネブライザーを用いて投与することができる。

本発明の一般式(I)を有する化合物又はその薬理上許容される塩使用量は症状、年齢、投与方法等によって異なるが、例えば経口投与の場合には、成人に対して1日あたり、下限として0.1mg（好ましくは、1mg、更に好ましくは、5mg）、上限として、1000mg（好ましくは、100mg、更に好ましくは、50mg）を1回または数回に分けて、症状に応じて投与することが望ましい。静脈内投与の場合には、成人に対して1日当たり、下限として0.01mg（好ましくは0.1mg）、上限として、100mg（好ましくは10mg）を1回または数回に分けて、症状に応じて投与することが望ましい。

また、本発明の一般式(I)を有する化合物又はその薬理上許容される塩を経肺投与する場合の使用量は症状、年齢、性別等によって異なるが、例えば、成人に対して1日あたり、下限として0.01 μ g/kg（好ましくは0.05 μ g/kg）、上限として、1000 μ g/kg（好ましくは100 μ g/kg、より好ましくは20 μ g/kg）を1回または数回に分けて、症状に応じて投与することが望ましい。

[発明を実施するための最良の形態]

以下に、実施例、参考例、製剤例及び試験例を挙げて本発明をより具体的に説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

[実施例]

[実施例]

[実施例 1] 1-(2-((2R)-2-(3,4-ジクロロフェニル)-4-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンゾイル]モルホリン-2-イル)エチル)スピロ[(2S)-2-ヒドロキシ]インダン-1,4'-ピペリジン 塩酸塩 (例示化合物番号 2-97 塩酸塩)

1-(2-((2R)-2-(3,4-ジクロロフェニル)-4-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンゾイル]モルホリン-2-イル)エチル)スピロ[(2S)-2-ヒドロキシ]インダン-1,4'-ピペリジン 150mg (0.214mmol) と P S -ジイソプロピルエチルアミン 320mg (1.07mmol, 3.3mmol/g) のトルエン (3.0mL) 溶液に、アセトキシアセチルクロリド 0.07mL を加えた。室温で 20 時間攪拌後、ろ過により樹脂を取り除いた。減圧下溶媒を留去し得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (溶出溶媒: 塩化メチレン/メタノール=10/1) により精製した後、エタノール (5.0mL) に溶解し、4 規定塩酸ジオキサン溶液 (0.5mL) を加えた。再び減圧下溶媒を留去した後、ジエチルエーテルで 2 回共沸した。得られた残渣をヘキサンより再結晶し、標記化合物 171mg (収率: 95%) を白色結晶として得た。

^1H -核磁気共鳴スペクトル (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm : 8.45-8.01 (3H, m), 7.85-7.12 (7H, m), 5.43 (1H, bs), 4.56 (2H, bs), 4.21-1.62 (24H, m).

赤外吸収スペクトル ν_{max} cm^{-1} (KBr) : 2961, 1748, 1646, 1474, 1439, 1376, 1282, 1186, 1137, 905, 681.

マスペクトル (FAB) m/z : 801 ($(\text{M}+\text{H})^+$, フリー体)

元素分析値 ($\text{C}_{38}\text{H}_{37}\text{Cl}_3\text{F}_6\text{N}_2\text{O}_6$ として)

計算値 (%) : C:54.46, H:4.45, N:3.34, F:13.60, Cl:12.69

実測値(%) : C:52.13, H:4.54, N:3.43, F:12.23, Cl:11.83

旋光度 : $[\alpha]_D^{20} = +39.5$ (c=1.00, メタノール)

[実施例2] 1-(2-((2R)-2-(3,4-ジクロロフェニル)-4-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンゾイル]モルホリン-2-イル)エチル)スピロ[(2S)-2-[(3,3-ジメチルブタノイル)オキシ]]インダン-1,4'-ピペリジン 塩酸塩 (例示化合物番号 2-106 塩酸塩)

1-(2-((2R)-2-(3,4-ジクロロフェニル)-4-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンゾイル]モルホリン-2-イル)エチル)スピロ[(2S)-2-ヒドロキシ]インダン-1,4'-ピペリジン 150mg (0.214mmol) と 3,3-ジメチルブタン酸クロリドを用いて実施例1と同様に反応を行い、標記化合物 143mg (収率: 80%) を白色結晶として得た。

赤外吸収スペクトル $\nu_{\max} \text{ cm}^{-1}$ (KBr) : 2960, 2658, 2553, 1725, 1647, 1475, 1439, 1375, 1281, 1240, 1186, 1139, 905, 757, 681.

マスペクトル (FAB) m/z : 799 ($(M+H)^+$, フリー体)

[実施例3] 1-(2-((2R)-2-(3,4-ジクロロフェニル)-4-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンゾイル]モルホリン-2-イル)エチル)スピロ[(2S)-2-[(シクロヘキシルカルボニル)オキシ]]インダン-1,4'-ピペリジン 塩酸塩 (例示化合物番号 2-110 塩酸塩)

1-(2-((2R)-2-(3,4-ジクロロフェニル)-4-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンゾイル]モルホリン-2-イル)エチル)スピロ[(2S)-2-ヒドロキシ]インダン-1,4'-ピペリジン 150mg (0.214mmol) とシクロヘキサンカルボン酸クロリドを用いて実施例1と同様に反応を行い、標記化合物 185mg (収率: 99%) を白色結晶として得た。

赤外吸収スペクトル $\nu_{\max} \text{ cm}^{-1}$ (KBr) : 2933, 2857, 2657, 2477, 1726, 1647, 1473, 1452, 1440, 1376, 1281, 1246, 1185, 1170, 1138, 1029, 905, 757, 681.

マスペクトル (FAB) m/z : 811 ($(M+H)^+$, フリー体)

[実施例4] 1-(2-((2R)-2-(3,4-ジクロロフェニル)-4-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンゾイル]モルホリン-2-イル)エチル)スピロ[(2S)-2-[(メトキシアセチル)オキシ]]インダン-1,4'-ピペリジン 塩酸塩 (例示化合物番号 2-111 塩酸塩)

1-(2-((2R)-2-(3,4-ジクロロフェニル)-4-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンゾイル]モルホリン-2-イル)エチル)スピロ[(2S)-2-ヒドロキシ]インダン-1,4'-ピペリジン 150mg(0.214mmol)とメトキシアセチルクロリドを用いて実施例1と同様に反応を行い、標記化合物 98.0mg (収率: 57%)を白色結晶として得た。

赤外吸収スペクトル $\nu_{\max} \text{ cm}^{-1}$ (KBr): 2930, 2655, 2508, 1749, 1645, 1473, 1457, 1439, 1376, 1363, 1282, 1186, 1136, 1028, 905, 758, 681.

マスペクトル(FAB) m/z : 773 ($(M+H)^+$, フリー体)

[実施例5] 1-(2-((2R)-2-(3,4-ジクロロフェニル)-4-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンゾイル]モルホリン-2-イル)エチル)スピロ[(2S)-2-[(シクロプロピルカルボニル)オキシ]]インダン-1,4'-ピペリジン 塩酸塩 (例示化合物番号 2-107 塩酸塩)

1-(2-((2R)-2-(3,4-ジクロロフェニル)-4-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンゾイル]モルホリン-2-イル)エチル)スピロ[(2S)-2-ヒドロキシ]インダン-1,4'-ピペリジン 150mg(0.214mmol)とシクロプロパンカルボン酸クロリドを用いて実施例1と同様に反応を行い、標記化合物 72.0mg (収率: 42%)を白色結晶として得た。

赤外吸収スペクトル $\nu_{\max} \text{ cm}^{-1}$ (KBr): 2926, 2482, 2406, 1724, 1646, 1473, 1439, 1392, 1376, 1281, 1172, 1139, 1071, 1029, 905, 758, 681.

マスペクトル(FAB) m/z : 801 ($(M+H)^+$, フリー体)

[実施例6] 1-(2-((2R)-2-(3,4-ジクロロフェニル)-4-[3,

5-ビス(トリフルオロメチル)ベンゾイル]モルホリン-2-イル}エチル)スピロ((2S)-2-{[(モルホリン-1-イル)アセチル]オキシ})インダン-1,4'-ピペリジン 二塩酸塩(例示化合物番号 2-112 2塩酸塩)

1-(2-{(2R)-2-(3,4-ジクロロフェニル)-4-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンゾイル]モルホリン-2-イル}エチル)スピロ[(2S)-2-ヒドロキシ]インダン-1,4'-ピペリジン 400mg(0.57mmol)、2-モルホリン酢酸 248mg(1.71mmol)及びトリエチルアミン 0.48mL(3.42mmol)の塩化メチレン溶液 12mLに、氷冷攪拌下、N,N-ビス(2-オキソ-3-オキサゾリジニル)-ホスフィン酸クロリド 435mg(1.71mmol)及び4-(ジメチルアミノ)ピリジン 7mg(0.057mmol)を加え、1時間室温攪拌した。反応液を水、及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(溶出溶媒:塩化メチレン/メタノール=50/1-100/3)にて精製し、標記化合物のフリー体 337mg(収率:71%)を得た。

得られた標記化合物のフリー体 336mg(0.405mmol)にエタノール 5mLを加えて溶解し、4規定塩酸ジオキサン溶液 0.51mLを加えた。反応溶液を10分間氷冷下攪拌したのち、溶媒を減圧留去し、ジエチルエーテルで共沸した。得られた残渣をエーテルを加えてろ取し、標記化合物 341mg(収率:93%)を白色固体として得た。

^1H -核磁気共鳴スペクトル(400MHz, CD_3OD) δ ppm: 8.20-7.92 (3H, m), 7.87-7.20 (7H, m), 5.70-5.40 (1H, m), 4.55-1.80 (30H, m).

赤外吸収スペクトル ν_{max} cm^{-1} (KBr): 3422, 2928, 2873, 2646, 2551, 2424, 1750, 1695, 1645, 1473, 1457, 1440, 1376, 1281, 1240, 1224, 1206, 1186, 1138, 1109, 1098, 1073, 1049, 1027, 905, 757, 681.

マススペクトル(FAB) m/z : 828 ($(\text{M}+\text{H})^+$, フリー体)

元素分析値 ($\text{C}_{40}\text{H}_{41}\text{Cl}_2\text{F}_6\text{N}_3\text{O}_5 \cdot 2\text{HCl}$ として)

計算値(%): C:53.29, H:4.81, N:4.66, F:12.64, Cl:15.73

実測値(%): C:51.97, H:5.05, N:4.60, F:11.48, Cl:15.39

旋光度: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +44.2$ ($c=1.00$, メタノール)

[実施例 7] 1- {2- [(2R)-2-(3,4-ジクロロフェニル)-4-(3,4,5-トリメトキシベンゾイル) モルホリン-2-イル] エチル} スピロ ((2S)-2- {[(モルホリン-1-イル) アセチル] オキシ}) インダン-1,4'-ピペリジン 二塩酸塩 (例示化合物番号 1-112 2 塩酸塩)

1- {2- [(2R)-2-(3,4-ジクロロフェニル)-4-(3,4,5-トリメトキシベンゾイル) モルホリン-2-イル] エチル} スピロ [(2S)-2-ヒドロキシ] インダン-1,4'-ピペリジン 350mg (0.534mmol)、2-モルホリン酢酸 232mg (1.60mmol)、トリエチルアミン 0.45mL (3.20mmol)、N,N-ビス (2-オキソ-3-オキサゾリジニル) -ホスフィン酸クロリド 408mg (1.60mmol)、及び 4-(ジメチルアミノ) ピリジン 7mg (0.057mmol) を用いて実施例 6 と同様に反応を行い、標記化合物 404mg (収率: 83%) を白色固体として得た。

^1H -核磁気共鳴スペクトル (400MHz, CD_3OD) δ ppm: 7.87-7.20 (7H, m), 6.70-6.60 (2H, m), 5.70-5.38 (1H, m), 4.50-1.80 (30H, m)

赤外吸収スペクトル $\nu_{\text{max}} \text{ cm}^{-1}$ (KBr): 3426, 2936, 2872, 2644, 2537, 2423, 1750, 1634, 1583, 1505, 1462, 1427, 1415, 1380, 1330, 1269, 1228, 1207, 1125, 1075, 1026, 1004, 927, 901, 871, 831, 762, 723, 678.

マスマスペクトル (FAB) m/z : 782 ($(\text{M}+\text{H})^+$, フリー体)

元素分析値 ($\text{C}_{31}\text{H}_{39}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_8 \cdot 2\text{HCl} \cdot 1.5\text{H}_2\text{O}$ として)

計算値(%): C:55.79, H:6.17, N:4.76, Cl:16.07

実測値(%): C:55.87, H:6.07, N:4.69, Cl:16.37

旋光度: $[\alpha]_D^{20} = +39.5$ ($c=1.00$, メタノール)

[実施例 8] 1-(2- {(2R)-2-(3,4-ジクロロフェニル)-4-[3,5-ビス (トリフルオロメチル) ベンゾイル] モルホリン-2-イル} エチル) スピロ ((2S)-2- {[(4-モルホリン-4-イル) ブタノイル] オキシ}) インダン-1,4'-ピペリジン 二塩酸塩 (例示化合物番号 2-114 2 塩酸塩)

1-(2- {(2R)-2-(3,4-ジクロロフェニル)-4-[3,5-ビス (トリフルオロメチル) ベンゾイル] モルホリン-2-イル} エチル) スピロ [(2

S)-2-ヒドロキシ] インドン-1, 4'-ピペリジン 212mg (0.302mmol)、4-モルホリン酪酸 262mg (1.51mmol)、トリエチルアミン 0.42ml (3.02mmol)、N, N-ビス(2-オキソ-3-オキサゾリジニル)-ホスフィン酸クロリド 384mg (1.51mmol)、及び4-(ジメチルアミノ)ピリジン 4mg (0.03mmol)を用いて実施例6と同様に反応を行い、標記化合物 182mg (収率: 67%)を白色固体として得た。

赤外吸収スペクトル ν_{\max} cm⁻¹(KBr): 3436, 2927, 2874, 2653, 2558, 2461, 1733, 1644, 1472, 1457, 1440, 1376, 1282, 1243, 1183, 1138, 1108, 1096, 1028, 981, 928, 905, 759, 681.

マスペクトル(FAB) m/z: 856 ((M+H)⁺, フリー体)

[実施例9] 1-(2-{(2R)-2-(3,4-ジクロロフェニル)-4-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンゾイル]モルホリン-2-イル}エチル)スピロ((2S)-2-{[(3-モルホリン-4-イル)プロパノイル]オキシ})インドン-1, 4'-ピペリジン 二塩酸塩 (例示化合物番号 2-113 2塩酸塩)

1-(2-{(2R)-2-(3,4-ジクロロフェニル)-4-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンゾイル]モルホリン-2-イル}エチル)スピロ[(2S)-2-ヒドロキシ]インドン-1, 4'-ピペリジン 218mg (0.311mmol)、3-モルホリンプロピオン酸 247mg (1.55mmol)、トリエチルアミン 0.43ml (3.10mmol)、N, N-ビス(2-オキソ-3-オキサゾリジニル)-ホスフィン酸クロリド 395mg (1.55mmol)、及び4-(ジメチルアミノ)ピリジン 5mg (0.03mmol)を用いて実施例6と同様に反応を行い、標記化合物 158mg (収率: 63%)を白色固体として得た。

赤外吸収スペクトル ν_{\max} cm⁻¹(KBr): 3438, 2928, 2873, 2653, 2560, 2458, 1737, 1644, 1473, 1458, 1440, 1376, 1319, 1282, 1185, 1137, 1110, 1095, 1047, 1028, 987, 905, 759, 707, 681.

マスペクトル(FAB) m/z: 842 ((M+H)⁺, フリー体)

[実施例 10] 1-(2-((2R)-2-(3,4-ジクロロフェニル)-4-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンゾイル]モルホリン-2-イル)エチル)スピロ((2S)-2-[(2-メトキシ)エトキシカルボニル]オキシ)インダン-1,4'-ピペリジン 塩酸塩 (例示化合物番号 2-122 塩酸塩)

1-(2-((2R)-2-(3,4-ジクロロフェニル)-4-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンゾイル]モルホリン-2-イル)エチル)スピロ[(2S)-2-ヒドロキシ]インダン-1,4'-ピペリジン 150mg (0.214mmol) と 2-メトキシエチルクロロホルメートを用いて実施例 1 と同様に反応を行い、標記化合物 172mg (収率: 96%) を白色結晶として得た。

赤外吸収スペクトル $\nu_{\max} \text{ cm}^{-1}$ (KBr): 2928, 2481, 2393, 1746, 1646, 1473, 1440, 1363, 1282, 1266, 1186, 1137, 1027, 905, 681.

マスペクトル (FAB) m/z : 803 ($(M+H)^+$, フリー体)

[実施例 11] 1-(2-((2R)-2-(3,4-ジクロロフェニル)-4-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンゾイル]モルホリン-2-イル)エチル)スピロ((2S)-2-[(エトキシカルボニル)オキシ])インダン-1,4'-ピペリジン 塩酸塩 (例示化合物番号 2-121 塩酸塩)

1-(2-((2R)-2-(3,4-ジクロロフェニル)-4-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンゾイル]モルホリン-2-イル)エチル)スピロ[(2S)-2-ヒドロキシ]インダン-1,4'-ピペリジン 150mg (0.214mmol) とエチルクロロホルメートを用いて実施例 1 と同様に反応を行い、標記化合物 165mg (収率: 93%) を白色結晶として得た。

赤外吸収スペクトル $\nu_{\max} \text{ cm}^{-1}$ (KBr): 2927, 2481, 2404, 1743, 1647, 1473, 1439, 1375, 1281, 1266, 1186, 1139, 905, 681.

マスペクトル (FAB) m/z : 773 ($(M+H)^+$, フリー体)

[実施例 12] 1-(2-((2R)-2-(3,4-ジクロロフェニル)-4-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンゾイル]モルホリン-2-イル)エチル)

ル)スピロ((2S)-2-{[(2-フルオロ)エトキシカルボニル]オキシ})インダン-1, 4'-ピペリジン 塩酸塩(例示化合物番号 2-123 塩酸塩)

1-(2-{(2R)-2-(3, 4-ジクロロフェニル)-4-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンゾイル]モルホリン-2-イル}エチル)スピロ[(2S)-2-ヒドロキシ]インダン-1, 4'-ピペリジン 150mg(0.214mmol)とエチルクロロホルメートを用いて実施例1と同様に反応を行い、標記化合物 50.0mg(収率: 28%)を白色結晶として得た。

赤外吸収スペクトル $\nu_{\max} \text{ cm}^{-1}$ (KBr): 2960, 2481, 2400, 1748, 1646, 1473, 1440, 1377, 1282, 1267, 1186, 1138, 905, 873, 681.

マスペクトル(FAB) m/z : 791 ((M+H)⁺, フリー体)

[実施例13] 1-(2-{(2R)-2-(3, 4-ジクロロフェニル)-4-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンゾイル]モルホリン-2-イル}エチル)スピロ((2S)-2-{[(プロパルギル)オキシカルボニル]オキシ})インダン-1, 4'-ピペリジン 塩酸塩(例示化合物番号 2-124 塩酸塩)

1-(2-{(2R)-2-(3, 4-ジクロロフェニル)-4-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンゾイル]モルホリン-2-イル}エチル)スピロ[(2S)-2-ヒドロキシ]インダン-1, 4'-ピペリジン 150mg(0.214mmol)とプロパルギルクロロホルメートを用いて実施例1と同様に反応を行い、標記化合物 170mg(収率: 97%)を白色結晶として得た。

赤外吸収スペクトル $\nu_{\max} \text{ cm}^{-1}$ (KBr): 2925, 2484, 2410, 1750, 1645, 1473, 1439, 1377, 1281, 1264, 1186, 1139, 905, 681.

マスペクトル(FAB) m/z : 783 ((M+H)⁺, フリー体)

[実施例14] 1-(2-{(2R)-2-(3, 4-ジクロロフェニル)-4-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンゾイル]モルホリン-2-イル}エチル)スピロ[(2S)-2-({[2-(エトキシカルボニル)エチル]カルバモイル}オキシ)]インダン-1, 4'-ピペリジン 塩酸塩(例示化合物番号 2-126 塩酸

塩)

1 - (2 - {(2 R) - 2 - (3, 4 - ジクロロフェニル) - 4 - [3, 5 - ビス (トリフルオロメチル) ベンゾイル] モルホリン - 2 - イル} エチル) スピロ [(2 S) - 2 - ヒドロキシ] インダン - 1, 4' - ピペリジン 150mg (0.214mmol) と P S - ジイソプロピルエチルアミン 320mg (1.07mmol, 3.3mmol/g) のトルエン (3.0mL) 溶液に、エトキシカルボニルエチルイソシアネート 0.08mL を加えた。80℃で20時間攪拌後、ろ過により樹脂を取り除いた。減圧下溶媒を留去し得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (溶出溶媒: 塩化メチレン/メタノール = 10/1) により精製した後、エタノール (5.0mL) に溶解し、4 規定塩酸ジオキサン溶液 (0.5mL) を加えた。再び減圧下溶媒を留去した後、ジエチルエーテルで2回共沸した。得られた残渣をヘキサンより再結晶し、標記化合物 45.0mg (収率: 24%) を白色結晶として得た。

^1H - 核磁気共鳴スペクトル (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm : 8.31-7.98 (3H, m), 7.88-7.08 (7H, m), 5.24 (1H, bs), 4.18-1.57 (31H, m).

赤外吸収スペクトル $\nu_{\max} \text{ cm}^{-1}$ (KBr) : 2958, 2657, 2564, 1723, 1644, 1525, 1376, 1282, 1186, 1139, 758, 681

マスマスペクトル (FAB) m/z : 844 ((M+H) $^+$, フリー体)

元素分析値 ($\text{C}_{40}\text{H}_{42}\text{Cl}_3\text{F}_6\text{N}_3\text{O}_6$ として)

計算値 (%) : C:54.52, H:4.80, N:4.77, F:12.94, Cl:12.07

実測値 (%) : C:51.32, H:4.77, N:5.35, F:10.92, Cl:12.04

旋光度 : $[\alpha]_D^{20} = +42.1$ (c=1.00, メタノール)

[実施例 15] 1 - (2 - {(2 R) - 2 - (3, 4 - ジクロロフェニル) - 4 - [3, 5 - ビス (トリフルオロメチル) ベンゾイル] モルホリン - 2 - イル} エチル) スピロ [(2 S) - 2 - ({[3 - (エトキシカルボニル) プロピル] カルバモイル} オキシ)] インダン - 1, 4' - ピペリジン 塩酸塩 (例示化合物番号 2-127 塩酸塩)

1 - (2 - {(2 R) - 2 - (3, 4 - ジクロロフェニル) - 4 - [3, 5 - ビス

(トリフルオロメチル)ベンゾイル]モルホリン-2-イル}エチル)スピロ[(2S)-2-ヒドロキシ]インダン-1,4'-ピペリジン 150mg(0.214mmol)とエトキシカルボニルプロピルイソシアネートを用いて実施例14と同様に反応を行い、標記化合物 38.0mg(収率:20%)を白色結晶として得た。

赤外吸収スペクトル ν_{\max} cm⁻¹(KBr): 2953, 2655, 2560, 1720, 1644, 1527, 1440, 1376, 1282, 1185, 1139, 1029, 758, 681.

マスマスペクトル(FAB) m/z: 858 ((M+H)⁺, フリー体)

[実施例16] 1-(2-{(2R)-2-(3,4-ジクロロフェニル)-4-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンゾイル]モルホリン-2-イル}エチル)スピロ[(2S)-2-(エチルカルバモイルオキシ)]インダン-1,4'-ピペリジン 塩酸塩(例示化合物番号 2-128 塩酸塩)

1-(2-{(2R)-2-(3,4-ジクロロフェニル)-4-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンゾイル]モルホリン-2-イル}エチル)スピロ[(2S)-2-ヒドロキシ]インダン-1,4'-ピペリジン 150mg(0.214mmol)とエチルイソシアネートを用いて実施例14と同様に反応を行い、標記化合物 68.0mg(収率:39%)を白色結晶として得た。

赤外吸収スペクトル ν_{\max} cm⁻¹(KBr): 2971, 2495, 2417, 1714, 1645, 1518, 1473, 1440, 1376, 1281, 1186, 1139, 1029, 905, 681

マスマスペクトル(FAB) m/z: 772 ((M+H)⁺, フリー体)

[実施例17] 1-(2-{(2R)-2-(3,4-ジクロロフェニル)-4-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンゾイル]モルホリン-2-イル}エチル)スピロ[(2S)-2-(エトキシカルボニルメチルカルバモイルオキシ)]インダン-1,4'-ピペリジン 塩酸塩(例示化合物番号 2-125 塩酸塩)

1-(2-{(2R)-2-(3,4-ジクロロフェニル)-4-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンゾイル]モルホリン-2-イル}エチル)スピロ[(2S)-2-ヒドロキシ]インダン-1,4'-ピペリジン 150mg(0.214mmol)とエト

キシカルボニルメチルイソシアネートを用いて実施例 14 と同様に反応を行い、標記化合物 53.0mg (収率: 29%) を白色結晶として得た。

赤外吸収スペクトル $\nu_{\max} \text{ cm}^{-1}(\text{KBr})$: 2961, 2657, 2562, 1722, 1645, 1521, 1474, 1440, 1376, 1282, 1186, 1139, 905, 758, 681.

マスマスペクトル(FAB) m/z : 830 ($(\text{M}+\text{H})^+$, フリー体)

[実施例 18] 1-(2-((2R)-2-(3,4-ジクロロフェニル)-4-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンゾイル]モルホリン-2-イル)エチル)スピロ[(2S)-2-([N-(2-ヒドロキシエチル)-N-メチルアミノ]アセチル)オキシ]インダン-1,4'-ピペリジン 二塩酸塩(例示化合物番号 2-129 2 塩酸塩)

[実施例 18a] 1-(2-((2R)-2-(3,4-ジクロロフェニル)-4-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンゾイル]モルホリン-2-イル)エチル)スピロ[(2S)-2-(プロモアセチル)オキシ]インダン-1,4'-ピペリジン

1-(2-((2R)-2-(3,4-ジクロロフェニル)-4-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンゾイル]モルホリン-2-イル)エチル)スピロ[(2S)-2-ヒドロキシ]インダン-1,4'-ピペリジン 10.0g(14.3mmol)及びトリエチルアミン 2.78mL の塩化メチレン溶液 200mL に、氷冷攪拌下、プロモアセチルブロミドを滴下し、そのまま 35 分間攪拌した。反応液を飽和塩化アンモニウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(溶出溶媒:塩化メチレン/メタノール=25/1-20/1)にて精製し、標記化合物 11.48g (収率: 98%) を白色固体として得た。

^1H -核磁気共鳴スペクトル(400MHz, CDCl_3) δ ppm: 8.20-7.10 (10H, m), 5.80-5.30 (1H, m), 4.65-1.40 (22H, m).

赤外吸収スペクトル $\nu_{\max} \text{ cm}^{-1}(\text{KBr})$: 2974, 1741, 1645, 1473, 1458, 1437, 1375, 1280, 1185, 1163, 1139, 1109, 1047, 1029, 992, 927, 905, 849, 758, 722, 705,

681.

マスマスペクトル(FAB) m/z : 821 ($(M+H)^+$)

[実施例 18b] 1-(2-{(2R)-2-(3,4-ジクロロフェニル)-4-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンゾイル]モルホリン-2-イル}エチル)スピロ[(2S)-2-({[N-(2-ヒドロキシエチル)-N-メチルアミノ]アセチル}オキシ)]インダン-1,4'-ピペリジン 二塩酸塩

実施例 18a で得られた 1-(2-{(2R)-2-(3,4-ジクロロフェニル)-4-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンゾイル]モルホリン-2-イル}エチル)スピロ[(2S)-2-(プロモアセチル)オキシ]インダン-1,4'-ピペリジン 200mg(0.243mmol) のアセトニトリル溶液に N-メチルエタノールアミン 60 μ L(0.75mmol) を加え、50℃で5時間攪拌した。反応液に塩化メチレンを加え、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(溶出溶媒:塩化メチレン/2-プロパノール=10/1-5/1)にて精製しメタノール 5.0mL に溶解し、4規定塩酸ジオキサン溶液 1.0mL を加えた。再び溶媒を減圧留去し、ジエチルエーテルで2回共沸した。得られた残渣にエーテルを加えてろ取し、標記化合物 39mg(収率:18%)を白色固体として得た。

^1H -核磁気共鳴スペクトル(400MHz, CD_3OD) δ ppm : 8.20-7.91 (3H, m), 7.86-7.08 (7H, m), 5.72-5.32 (1H, m), 4.55-1.65 (29H, m).

赤外吸収スペクトル ν_{max} cm^{-1} (KBr) : 3344, 2926, 1645, 1474, 1458, 1439, 1376, 1281, 1186, 1165, 1139, 1109, 1047, 1029, 988, 972, 927, 905, 849, 830, 758, 722, 707, 681, 623.

マスマスペクトル(FAB) m/z : 816 ($(M+H)^+$, フリー体)

元素分析値 ($\text{C}_{39}\text{H}_{41}\text{Cl}_2\text{F}_6\text{N}_3\text{O}_5 \cdot 2\text{HCl}$ として)

計算値 : C:52.66, H:4.87, N:4.72

実測値 : C:52.72, H:4.59, N:3.73

旋光度 : $[\alpha]_D^{20} = +36.3$ ($c=1.00$, メタノール)

[実施例 19] 1-(2-((2R)-2-(3,4-ジクロロフェニル)-4-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンゾイル]モルホリン-2-イル)エチル)スピロ[(2S)-2-([4-(アミノカルボニル)ピペリジン-1-イル]アセチル)オキシ]インダン-1,4'-ピペリジン 二塩酸塩 (例示化合物番号 2-144 2 塩酸塩)

実施例 18a で得られた 1-(2-((2R)-2-(3,4-ジクロロフェニル)-4-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンゾイル]モルホリン-2-イル)エチル)スピロ[(2S)-2-(プロモアセチル)オキシ]インダン-1,4'-ピペリジン 200mg (0.243mmol)、イソニペコタミド 86mg (0.75mmol) を用いて実施例 18b と同様に反応を行い、標記化合物 43mg (収率: 19%) を白色固体として得た。

^1H -核磁気共鳴スペクトル (400MHz, CD_3OD) δ ppm: 8.20-7.90 (3H, m), 7.86-7.11 (7H, m), 5.73-5.33 (1H, m), 4.55-1.70 (30H, m).

赤外吸収スペクトル ν_{max} cm^{-1} (KBr): 3384, 3180, 2929, 2651, 2553, 1750, 1646, 1472, 1456, 1438, 1402, 1376, 1282, 1241, 1186, 1140, 1109, 1098, 1028, 952, 905, 757, 723, 707, 682, 637, 622, 543.

マスマスペクトル (FAB) m/z : 869 ($(\text{M}+\text{H})^+$, フリー体)

元素分析値 ($\text{C}_{42}\text{H}_{46}\text{Cl}_2\text{F}_6\text{N}_4\text{O}_5 \cdot 2\text{HCl} \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ として)

計算値(%): C:48.85, H:5.47, N:5.43

実測値(%): C:48.61, H:5.23, N:5.27

旋光度: $[\alpha]_D^{20} = +49.9$ ($c=0.80$, メタノール)

[実施例 20] 1-(2-((2R)-2-(3,4-ジクロロフェニル)-4-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンゾイル]モルホリン-2-イル)エチル)スピロ[(2S)-2-([4-(ピロリジン-1-イル)アセチル]オキシ)]インダン-1,4'-ピペリジン 二塩酸塩 (例示化合物番号 2-142 2 塩酸塩)

実施例 18a で得られた 1-(2-((2R)-2-(3,4-ジクロロフェニル)-4-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンゾイル]モルホリン-2-イル)

エチル)スピロ [(2S)-2-(プロモアセチル)オキシ]インダン-1, 4'-
ピペリジン 200mg(0.243mmol)、及びピロリジン 52mg(0.73mmol)を用いて実施例 18
bと同様に反応を行い、標記化合物 91mg(収率: 45%)を白色固体として得た。
赤外吸収スペクトル $\nu_{\max} \text{ cm}^{-1}$ (KBr): 2955, 2927, 2647, 2555, 2468, 1751, 1645,
1472, 1457, 1438, 1376, 1282, 1237, 1186, 1138, 1109, 1029, 986, 905, 849, 757,
722, 707, 681.

マスマスペクトル(FAB) m/z : 812 ($(M+H)^+$, フリー体)

[実施例 21] 1-(2-{(2R)-2-(3, 4-ジクロロフェニル)-4-
[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンゾイル]モルホリン-2-イル}エチ
ル)スピロ ((2S)-2-{[(アゼチジン-1-イル)アセチル]オキシ})-イン
ダン-1, 4'-ピペリジン 二塩酸塩 (例示化合物番号 2-141 2塩酸塩)

実施例 18 aで得られた 1-(2-{(2R)-2-(3, 4-ジクロロフェニル)-
4-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンゾイル]モルホリン-2-イル}
エチル)スピロ [(2S)-2-(プロモアセチル)オキシ]インダン-1, 4'-
ピペリジン 200mg(0.243mmol)、及びアゼチジン 52mg(0.75mmol)を用いて実施例 18
bと同様に反応を行い、標記化合物 37mg(収率 17%)を白色固体として得た。

赤外吸収スペクトル $\nu_{\max} \text{ cm}^{-1}$ (KBr): 3402, 2930, 2658, 2574, 2414, 1752, 1645,
1560, 1473, 1438, 1376, 1281, 1238, 1186, 1139, 1109, 1098, 1078, 1029, 985,
949, 905, 758, 722, 707, 681.

マスマスペクトル(FAB) m/z : 798 ($(M+H)^+$, フリー体)

[実施例 22] 1-(2-{(2R)-2-(3, 4-ジクロロフェニル)-4-
[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンゾイル]モルホリン-2-イル}エチ
ル)スピロ [(2S)-2-(4-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-1-イル)
アセチル]オキシ]インダン-1, 4'-ピペリジン 二塩酸塩 (例示化合物番
号 2-145 2塩酸塩)

実施例 18 aで得られた 1-(2-{(2R)-2-(3, 4-ジクロロフェニル)

−4−[3, 5−ビス(トリフルオロメチル)ベンゾイル]モルホリン−2−イル}エチル)スピロ[(2S)−2−(プロモアセチル)オキシ]インダン−1, 4′−ピペリジン 200mg(0.243mmol)、及び4−(ヒドロキシメチル)ピペリジン 96mg(0.75mmol)を用いて実施例18bと同様に反応を行い、標記化合物 58mg(収率: 26%)を白色固体として得た。

赤外吸収スペクトル $\nu_{\max} \text{ cm}^{-1}$ (KBr): 3374, 2927, 2876, 2650, 2552, 1751, 1645, 1473, 1457, 1439, 1405, 1376, 1330, 1281, 1241, 1186, 1164, 1138, 1109, 1075, 1040, 1028, 1001, 985, 949, 905, 757, 722, 707, 681.

マスペクトル(FAB) m/z : 856 ($(M+H)^+$, フリー体)

[実施例23] 1−(2−{(2R)−2−(3, 4−ジクロロフェニル)−4−[3, 5−ビス(トリフルオロメチル)ベンゾイル]モルホリン−2−イル}エチル)スピロ[(2S)−2−{[N−(2−エトキシエチル)−N−メチルアミノ]アセチル}オキシ]インダン−1, 4′−ピペリジン 二塩酸塩(例示化合物番号 2-130, 2塩酸塩)

実施例18aで得られた1−(2−{(2R)−2−(3, 4−ジクロロフェニル)−4−[3, 5−ビス(トリフルオロメチル)ベンゾイル]モルホリン−2−イル}エチル)スピロ[(2S)−2−(プロモアセチル)オキシ]インダン−1, 4′−ピペリジン 200mg(0.243mmol)、及び2−エトキシエチルアミン 105 μ L(0.75mmol)を用いて実施例18bと同様に反応を行い、標記化合物 68mg(収率: 31%)を白色固体として得た。

赤外吸収スペクトル $\nu_{\max} \text{ cm}^{-1}$ (KBr): 3372, 3068, 2928, 2653, 2552, 1751, 1645, 1473, 1457, 1439, 1406, 1376, 1280, 1241, 1186, 1138, 1109, 1076, 1028, 987, 905, 758, 681.

マスペクトル(FAB) m/z : 830 ($(M+H)^+$, フリー体)

[実施例24] 1−(2−{(2R)−2−(3, 4−ジクロロフェニル)−4−[3, 5−ビス(トリフルオロメチル)ベンゾイル]モルホリン−2−イル}エチ

ル)スピロ [(2S)-2-([4-(2-ヒドロキシエチル)ピペリジン-1-イル]アセチル)オキシ]インダン-1,4'-ピペリジン 二塩酸塩 (例示化合物番号 2-146 2塩酸塩)

実施例 18 a で得られた 1-(2-((2R)-2-(3,4-ジクロロフェニル)-4-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンゾイル]モルホリン-2-イル)エチル)スピロ [(2S)-2-(プロモアセチル)オキシ]インダン-1,4'-ピペリジン 200mg (0.243mmol)、及び 4-ピペリジンエタノール 92mg (0.75mmol) を用いて実施例 18 b と同様に反応を行い、標記化合物 48mg (収率: 21%) を白色固体として得た。

赤外吸収スペクトル $\nu_{\max} \text{ cm}^{-1}$ (KBr): 3372, 3068, 2928, 2653, 2552, 1751, 1645, 1473, 1457, 1439, 1406, 1376, 1280, 1241, 1186, 1138, 1109, 1076, 1028, 987, 905, 758, 681.

マスペクトル (FAB) m/z : 870 ($(M+H)^+$, フリー体)

[実施例 25] 1-(2-((2R)-2-(3,4-ジクロロフェニル)-4-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンゾイル]モルホリン-2-イル)エチル)スピロ ((2S)-2-([(イソプロピルアミノ) アセチル] オキシ))インダン-1,4'-ピペリジン 二塩酸塩 (例示化合物番号 2-134 2塩酸塩)

実施例 18 a で得られた 1-(2-((2R)-2-(3,4-ジクロロフェニル)-4-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンゾイル]モルホリン-2-イル)エチル)スピロ [(2S)-2-(プロモアセチル)オキシ]インダン-1,4'-ピペリジン 200mg (0.243mmol)、及び 2-プロピルアミン 64 μL (0.75mmol) を用いて実施例 18 b と同様に反応を行い、標記化合物 50mg (収率: 24%) を白色固体として得た。

赤外吸収スペクトル $\nu_{\max} \text{ cm}^{-1}$ (KBr): 3400, 2931, 2664, 2569, 2423, 1752, 1645, 1473, 1458, 1439, 1376, 1320, 1281, 1240, 1207, 1186, 1139, 1109, 1098, 1075, 1129, 905, 707, 681.

マスペクトル (FAB) m/z : 800 ($(M+H)^+$, フリー体)

[実施例 26] 1-(2-((2R)-2-(3,4-ジクロロフェニル)-4-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンゾイル]モルホリン-2-イル)エチル)スピロ[(2S)-2-([ビス(2-メトキシエチル)アミノ]アセチル)オキシ]インダン-1,4'-ピペリジン 二塩酸塩 (例示化合物番号 2-140 2塩酸塩)

実施例 18a で得られた 1-(2-((2R)-2-(3,4-ジクロロフェニル)-4-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンゾイル]モルホリン-2-イル)エチル)スピロ[(2S)-2-(プロモアセチル)オキシ]インダン-1,4'-ピペリジン 200mg(0.243mmol)、及びビス(2-メトキシエチル)アミン 97 μ L(0.75mmol)を用いて実施例 18b と同様に反応を行い、標記化合物 74mg(収率: 32%)を白色固体として得た。

赤外吸収スペクトル ν_{\max} cm⁻¹(KBr): 3407, 2931, 2652, 2527, 2424, 1751, 1645, 1473, 1458, 1440, 1376, 1282, 1240, 1223, 1187, 1164, 1137, 1028, 989, 905, 757, 707, 681.

マスマスペクトル(FAB) m/z: 874 ((M+H)⁺, フリー体)

[実施例 27] 1-(2-((2R)-2-(3,4-ジクロロフェニル)-4-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンゾイル]モルホリン-2-イル)エチル)スピロ[(2S)-2-[(カルボキシメチル)オキシ]]インダン-1,4'-ピペリジン ナトリウム塩 (例示化合物番号 2-147 ナトリウム塩)

[実施例 27a] 1-(2-((2R)-2-(3,4-ジクロロフェニル)-4-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンゾイル]モルホリン-2-イル)エチル)スピロ[(2S)-2-(t-ブトキシカルボニルメトキシ)]インダン-1,4'-ピペリジン

1-(2-((2R)-2-(3,4-ジクロロフェニル)-4-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンゾイル]モルホリン-2-イル)エチル)スピロ[(2S)-2-ヒドロキシ]インダン-1,4'-ピペリジン 5g(7.13mmol)をテトラヒ

ドロフラン6mLに溶解し、氷冷下カリウム　ピス（トリメチルシリル）アミド（0.5mol/Lトルエン溶液）21mL（10.5mmol）を10分かけて滴下した。氷冷下10分撈拌後プロモ酢酸　t-ブチル1.58mL（10.7mmol）を加えた。氷冷下10分撈拌後、室温に戻し1時間撈拌した。水を加えクエンチし酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（溶出溶媒：酢酸エチル/n-ヘキサン=4/1）にて精製し標記化合物3.45g（収率：59%）を得た。

^1H -核磁気共鳴スペクトル（500MHz, CD_3OD ） δ ppm：8.34-7.98（3H, m），7.78-7.03（7H, m），4.52-4.33（1H, m），4.15-1.65（22H, m），1.39（9H, s）。

赤外吸収スペクトル $\nu_{\text{max}} \text{ cm}^{-1}$ （KBr）：2926, 1749, 1646, 1473, 1375, 1280, 1137。
マススペクトル（FAB） m/z ：815（ $(\text{M}+\text{H})^+$ ，フリー体）

【実施例27b】 1-（2-（（2R）-2-（3,4-ジクロロフェニル）-4-（3,5-ビス（トリフルオロメチル）ベンゾイル）モルホリン-2-イル）エチル）スピロ（（2S）-2-（（カルボキシメチル）オキシ））インダン-1,4'-ピペリジン

実施例27aで得られた1-（2-（（2R）-2-（3,4-ジクロロフェニル）-4-（3,5-ビス（トリフルオロメチル）ベンゾイル）モルホリン-2-イル）エチル）スピロ（（2S）-2-（t-ブトキシカルボニルメトキシ））インダン-1,4'-ピペリジン7.5g（9.19mmol）を塩化メチレン75mLに溶解し、90%トリフロロ酢酸水溶液75mLを5分かけて滴下した。室温にて2時間撈拌後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣を酢酸エチルに溶解し、水、飽和食塩水で順次洗浄し無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し標記化合物6.5g（収率：96%）を得た。

^1H -核磁気共鳴スペクトル（500MHz, CD_3OD ） δ ppm：8.20-7.90（3H, m），7.86-7.10（7H, m），4.55-1.55（23H, m）。

赤外吸収スペクトル $\nu_{\text{max}} \text{ cm}^{-1}$ （KBr）：2930, 1726, 1645, 1474, 1376, 1281, 1138。
マススペクトル（FAB） m/z ：759（ $(\text{M}+\text{H})^+$ ，フリー体）

[実施例 27c] 1-(2-((2R)-2-(3,4-ジクロロフェニル)-4-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンゾイル]モルホリン-2-イル)エチル)スピロ{(2S)-2-[(カルボキシメチル)オキシ]}インダン-1,4'-ピペリジン ナトリウム塩

実施例 27b で得られた 1-(2-((2R)-2-(3,4-ジクロロフェニル)-4-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンゾイル]モルホリン-2-イル)エチル)スピロ{(2S)-2-[(カルボキシメチル)オキシ]}インダン-1,4'-ピペリジン 300mg (0.39mmol) を 1 規定水酸化ナトリウム水溶液 15mL に溶解し、酢酸エチルで 2 回抽出し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣を n-ヘキサンより再結晶し標記化合物 135mg (収率: 44%) を白色結晶として得た。

^1H -核磁気共鳴スペクトル (500MHz, CD_3OD) δ ppm: 8.34-7.98 (3H, m), 7.79-7.01 (7H, m), 4.59-4.42 (1H, m), 4.21-4.05 (2H, m), 3.96-2.83 (10H, m), 2.70-1.60 (10H, m).

赤外吸収スペクトル ν_{max} cm^{-1} (KBr): 2922, 1645, 1615, 1280, 1138.

マススペクトル (FAB) m/z : 759 ($(\text{M}+\text{H})^+$, フリー体)

元素分析値 ($\text{C}_{36}\text{H}_{33}\text{Cl}_2\text{F}_6\text{N}_2\text{NaO}_5 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ として)

計算値(%): C: 50.65, H: 4.84, Cl: 8.31, F: 13.35, N: 3.28, Na: 2.69

実測値(%): C: 50.59, H: 4.32, Cl: 7.94, F: 13.07, N: 3.36, Na: 3.63

旋光度: $[\alpha]_D^{20} = +43.4$ ($c=0.50$, メタノール)

[実施例 28] 1-(2-((2R)-2-(3,4-ジクロロフェニル)-4-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンゾイル]モルホリン-2-イル)エチル)スピロ{(2S)-2-[2-(モルホリン-4-イル)-2-オキシエトキシ]}インダン-1,4'-ピペリジン 塩酸塩 (例示化合物番号 2-156 塩酸塩)

実施例 27b で得られた 1-(2-((2R)-2-(3,4-ジクロロフェニル)-4-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンゾイル]モルホリン-2-イル)

エチル)スピロ[(2S)-2-カルボキシメトキシ]インダン-1,4'-ピペリジン 300mg(0.39mmol)を塩化メチレン 5mL に溶解し、塩化チオニル 57 μ L(0.79mmol)を加えた。ジメチルホルムアミドを1滴加え、室温にて2時間攪拌した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣を塩化メチレン 5mL に溶解し、氷冷下モルホリン 103 μ L(1.18mmol)を加えた。室温にて2時間攪拌後、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣を薄層クロマトグラフィー(溶出溶媒:塩化メチレン/メタノール=9/1)にて精製し、1-(2-{(2R)-2-(3,4-ジクロロフェニル)-4-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンゾイル]モルホリン-2-イル}エチル)スピロ{(2S)-2-[2-(モルホリン-4-イル)-2-オキソエトキシ]}インダン-1,4'-ピペリジンを 105mg(収率:32%)得た。

得られた1-(2-{(2R)-2-(3,4-ジクロロフェニル)-4-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンゾイル]モルホリン-2-イル}エチル)スピロ{(2S)-2-[2-(モルホリン-4-イル)-2-オキソエトキシ]}インダン-1,4'-ピペリジンをエタノール 4mL に溶解し、4規定-塩酸ジオキサン 0.5mLを加えた。減圧下溶媒を留去し、ジエチルエーテルで2回共沸した。得られた残渣をヘキサンより再結晶し、標記化合物 70mg(収率:64%)を白色結晶として得た。

^1H -核磁気共鳴スペクトル(500MHz, CD_3OD) δ ppm: 8.35-8.00 (3H, m), 7.85-7.08 (7H, m), 4.37-1.58 (31H, m).

赤外吸収スペクトル ν_{max} cm^{-1} (KBr): 2923, 1650, 1437, 1375, 1280, 1138.

マススペクトル(FAB) m/z : 828 ($(\text{M}+\text{H})^+$, フリー体)

元素分析値 ($\text{C}_{40}\text{H}_{42}\text{Cl}_3\text{F}_6\text{N}_3\text{O}_4 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ として)

計算値(%): C:52.27, H:5.26, Cl:11.57, F:12.40, N:4.57

実測値(%): C:52.56, H:5.05, Cl:12.14, F:12.67, N:4.70

旋光度: $[\alpha]_D^{20} = +52.2$ ($c=0.50$, メタノール)

[実施例 29] 1-(2-{(2R)-2-(3,4-ジクロロフェニル)-4-

[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンゾイル]モルホリン-2-イル}エチル)スピロ[(2S)-2-(2-アミノ-2-オキソエトキシ)]インダン-1, 4'-ピペリジン 塩酸塩(例示化合物番号 2-150 塩酸塩)

1-(2-((2R)-2-(3, 4-ジクロロフェニル)-4-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンゾイル]モルホリン-2-イル}エチル)スピロ[(2S)-2-カルボキシメトキシ]インダン-1, 4'-ピペリジン 300mg(0.39mmol)とアンモニア水 2.5mL を用いて実施例 28 と同様に反応を行い、標記化合物 162mg(収率: 52%)を白色結晶として得た。

^1H -核磁気共鳴スペクトル(500MHz, CD_3OD) δ ppm: 8.32-7.98 (3H, m), 7.87-6.88 (7H, m), 4.30-1.53 (23H, m).

赤外吸収スペクトル ν_{max} cm^{-1} (KBr): 2928, 1645, 1438, 1376, 1280, 1137.

マスマスペクトル(FAB) m/z : 758 ($(\text{M}+\text{H})^+$, フリー体)

元素分析値 ($\text{C}_{36}\text{H}_{36}\text{Cl}_3\text{F}_6\text{N}_3\text{O}_4 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ として)

計算値(%): C:49.87, H:5.11, Cl:12.27, F:13.15, N:4.85

実測値(%): C:49.84, H:4.81, Cl:14.91, F:13.70, N:4.83

旋光度: $[\alpha]_D^{20} = +55.5$ ($c=0.50$, メタノール)

[実施例 30] 1-(2-((2R)-2-(3, 4-ジクロロフェニル)-4-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンゾイル]モルホリン-2-イル}エチル)スピロ[(2S)-2-[2-(N,N-ジメチルアミノ)-2-オキソエトキシ]]インダン-1, 4'-ピペリジン 塩酸塩(例示化合物番号 2-151 塩酸塩)

1-(2-((2R)-2-(3, 4-ジクロロフェニル)-4-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンゾイル]モルホリン-2-イル}エチル)スピロ[(2S)-2-カルボキシメトキシ]]インダン-1, 4'-ピペリジン 300mg(0.39mmol)とジメチルアミン水溶液 2.5mL を用いて実施例 28 と同様に反応を行い、標記化合物 166mg(収率: 51%)を白色結晶として得た。

^1H -核磁気共鳴スペクトル(500MHz, CD_3OD) δ ppm: 8.34-8.30 (3H, m), 7.85-7.05 (7H, m), 4.31-1.58 (29H, m).

赤外吸収スペクトル ν_{\max} cm^{-1} (KBr) : 2929, 1650, 1439, 1376, 1280, 1137

マスペクトル (FAB) m/z : 786 ($(M+H)^+$, フリー体)

元素分析値 ($\text{C}_{38}\text{H}_{40}\text{Cl}_3\text{F}_6\text{N}_3\text{O}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ として)

計算値(%) : C:53.13, H:5.16, Cl:12.38, F:13.27, N:4.89

実測値(%) : C:53.37, H:5.75, Cl:13.39, F:12.96, N:4.60

旋光度 : $[\alpha]_D^{20} = +49.1$ ($c=0.50$, メタノール)

[実施例 3 1] 1 - (2 - {(2 R) - 2 - (3, 4 - ジクロロフェニル) - 4 - [3, 5 - ビス (トリフルオロメチル) ベンゾイル] モルホリン - 2 - イル} エチル) スピロ ((2 S) - 2 - {2 - [ビス (2 - ヒドロキシエチル) アミノ] - 2 - オキソエトキシ}) インダン - 1, 4' - ピペリジン 二塩酸塩 (例示化合物番号 2-153 2 塩酸塩)

1 - (2 - {(2 R) - 2 - (3, 4 - ジクロロフェニル) - 4 - [3, 5 - ビス (トリフルオロメチル) ベンゾイル] モルホリン - 2 - イル} エチル) スピロ [(2 S) - 2 - カルボキシメトキシ] インダン - 1, 4' - ピペリジン 300mg (0.39mmol) とジエタノールアミン 113 μL (1.18mmol) を用いて実施例 2 8 と同様に反応を行い、標記化合物 87mg (収率 : 25 %) を白色結晶として得た。

^1H -核磁気共鳴スペクトル (500MHz, CD_3OD) δ ppm : 8.33-8.01 (3H, m), 7.85-7.06 (7H, m), 4.41-1.58 (31H, m).

赤外吸収スペクトル ν_{\max} cm^{-1} (KBr) : 2683, 1753, 1645, 1439, 1376, 1281, 1136.

マスペクトル (FAB) m/z : 846 ($(M+H)^+$, フリー体)

元素分析値 ($\text{C}_{40}\text{H}_{45}\text{Cl}_4\text{F}_6\text{N}_3\text{O}_6 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ として)

計算値(%) : C:48.45, H:5.39, Cl:14.30, F:11.49, N:4.24

実測値(%) : C:48.51, H:4.99, Cl:15.23, F:11.77, N:4.28

旋光度 : $[\alpha]_D^{20} = +45.8$ ($c=0.50$, メタノール)

[実施例 3 2] 1 - (2 - {(2 R) - 2 - (3, 4 - ジクロロフェニル) - 4 - [3, 5 - ビス (トリフルオロメチル) ベンゾイル] モルホリン - 2 - イル} エチ

ル)スピロ((2S)-2-{[N-(2-ヒドロキシエチル)-N-メチルアミノ]-2-オキソエトキシ})インダン-1,4'-ピペリジン 塩酸塩(例示化合物番号 2-155 塩酸塩)

1-(2-{(2R)-2-(3,4-ジクロロフェニル)-4-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンゾイル]モルホリン-2-イル}エチル)スピロ[(2S)-2-カルボキシメトキシ]インダン-1,4'-ピペリジン 300mg(0.39mmol)と2-(メチルアミノ)エタノール 95 μ L(1.18mmol)を用いて実施例 28と同様に反応を行い、標記化合物 162mg(収率:48%)を白色結晶として得た。

^1H -核磁気共鳴スペクトル(500MHz, CD_3OD) δ ppm: 8.31-7.99 (3H, m), 7.88-7.06 (7H, m), 4.40-1.55 (30H, m).

赤外吸収スペクトル ν_{max} cm^{-1} (KBr): 2928, 1753, 1647, 1473, 1438, 1376, 1280, 1137.

マススペクトル(FAB) m/z : 816 ($(\text{M}+\text{H})^+$, フリー体)

元素分析値 ($\text{C}_{39}\text{H}_{41}\text{Cl}_2\text{F}_6\text{N}_3\text{O}_5 \cdot 4/3\text{HCl} \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ として)

計算値(%): C:50.95, H:5.30, Cl:12.85, F:12.40, N:4.57

実測値(%): C:50.63, H:5.13, Cl:13.77, F:13.05, N:4.49

旋光度: $[\alpha]_D^{20} = +50.3$ ($c=0.33$, メタノール)

[実施例 33] 1-(2-{(2R)-2-(3,4-ジクロロフェニル)-4-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンゾイル]モルホリン-2-イル}エチル)スピロ((2S)-2-{2-[N-(2-ヒドロキシエチル)アミノ]-2-オキソエトキシ})インダン-1,4'-ピペリジン 塩酸塩(例示化合物番号 2-154 塩酸塩)

1-(2-{(2R)-2-(3,4-ジクロロフェニル)-4-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンゾイル]モルホリン-2-イル}エチル)スピロ[(2S)-2-カルボキシメトキシ]インダン-1,4'-ピペリジン 300mg(0.39mmol)とエタノールアミン 71 μ L(1.18mmol)を用いて実施例 28と同様に反応を行い、標記化合物 142mg(収率:43%)を白色結晶として得た。

^1H -核磁気共鳴スペクトル (500MHz, CD_3OD) δ ppm : 8.33-7.98 (3H, m), 7.86-7.08 (7H, m), 4.32-1.53 (27H, m).

赤外吸収スペクトル ν_{max} cm^{-1} (KBr) : 2928, 1647, 1439, 1376, 1280, 1137.

マスペクトル (FAB) m/z : 802 ($(\text{M}+\text{H})^+$, フリー体)

元素分析値 ($\text{C}_{38}\text{H}_{40}\text{Cl}_3\text{F}_6\text{N}_3\text{O}_5 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ として)

計算値 (%) : C:51.10, H:5.19, Cl:11.91, F:12.76, N:4.70

実測値 (%) : C:51.00, H:4.95, Cl:12.76, F:13.00, N:4.72

旋光度 : $[\alpha]_D^{20} = +58.4$ ($c=0.50$, メタノール)

[実施例 3 4] 1-(2-((2R)-2-(3,4-ジクロロフェニル)-4-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンゾイル]モルホリン-2-イル)エチル)スピロ{(2S)-2-[2-(ピペリジン-1-イル)-2-オキソエトキシ]}インダン-1,4'-ピペリジン 塩酸塩 (例示化合物番号 2-157 塩酸塩)

1-(2-((2R)-2-(3,4-ジクロロフェニル)-4-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンゾイル]モルホリン-2-イル)エチル)スピロ[(2S)-2-ヒドロキシ]インダン-1,4'-ピペリジン 300mg (0.43mmol) とピペリジン 119 μL (1.18mmol) を用いて実施例 2 8 と同様に反応を行い、標記化合物 168mg (収率 : 50%) を白色結晶として得た。

赤外吸収スペクトル ν_{max} cm^{-1} (KBr) : 3358, 2931, 1720, 1645, 1476, 1376, 1280, 1139.

マスペクトル (FAB) m/z : 831 ($(\text{M}+\text{H})^+$, フリー体)

[実施例 3 5] 1-(2-((2R)-2-(3,4-ジクロロフェニル)-4-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンゾイル]モルホリン-2-イル)エチル)スピロ[(2S)-2-(2-ヒドロキシエトキシ)]インダン-1,4'-ピペリジン 塩酸塩 (例示化合物番号 2-159 塩酸塩)

[実施例 3 5 a] 1-(2-((2R)-2-(3,4-ジクロロフェニル)-4-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンゾイル]モルホリン-2-イル)エ

チル)スピロ [(2S)-2-(2-ヒドロキシエトキシ)]インダン-1, 4'-
ピペリジン

実施例27bで得られた1-(2-[(2R)-2-(3,4-ジクロロフェニル)-
4-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンゾイル]モルホリン-2-イル]
エチル)スピロ [(2S)-2-カルボキシメトキシ]インダン-1, 4'-ピペリ
ジン 3g(3.95mmol)をテトラヒドロフラン 30mLに溶解し、氷冷下ボラン-テトラヒ
ドフラン錯体(1mol/L テトラヒドロフラン溶液) 5.9mL(5.9mmol)を10分かけて滴
下した。氷冷下で30分攪拌後、室温に戻し1時間攪拌した。水を加えクエンチし、
酢酸エチルで2回抽出した。水、飽和食塩水で順次洗浄し無水硫酸ナトリウムで乾
燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(溶
出溶媒:酢酸エチル/メタノール=100/2)にて精製し標記化合物 2.1g(収率:71%)
を得た。

^1H -核磁気共鳴スペクトル(500MHz, CD_3OD) δ ppm: 8.20-7.90 (3H, m), 7.82-7.06
(7H, m), 4.40-1.42 (25H, m).

赤外吸収スペクトル ν_{max} cm^{-1} (KBr): 2924, 1645, 1473, 1375, 1281, 1139.

マスペクトル(FAB) m/z : 745 ($(\text{M}+\text{H})^+$, フリー体)

[実施例35b] 1-(2-[(2R)-2-(3,4-ジクロロフェニル)-4-
-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンゾイル]モルホリン-2-イル]
エチル)スピロ [(2S)-2-(2-ヒドロキシエトキシ)]インダン-1, 4'-
ピペリジン 塩酸塩

実施例35aで得られた1-(2-[(2R)-2-(3,4-ジクロロフェニル)-
4-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンゾイル]モルホリン-2-イル]
エチル)スピロ [(2S)-2-(2-ヒドロキシエトキシ)]インダン-1, 4'-
ピペリジン 300mg(0.4mmol)をエタノール 6mLに溶解し、4規定塩酸ジオキサン
0.5mLを加えた。減圧下溶媒を留去し、ジエチルエーテルで2回共沸した。得られ
た残渣をヘキサンより再結晶し、標記化合物 215mg(収率:68%)を白色結晶と
して得た。

^1H -核磁気共鳴スペクトル(500MHz, CD_3OD) δ ppm : 8.31-8.00 (3H, m), 7.85-7.05 (7H, m), 4.20-1.50 (25H, m).

赤外吸収スペクトル ν_{max} cm^{-1} (KBr) : 2928, 1645, 1438, 1376, 1280, 1137.

マススペクトル(FAB) m/z : 745 ($(\text{M}+\text{H})^+$, フリー体)

元素分析値 ($\text{C}_{36}\text{H}_{37}\text{Cl}_3\text{F}_6\text{N}_2\text{O}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ として)

計算値(%) : C:52.92, H:4.93, Cl:13.02, F:13.95, N:3.43

実測値(%) : C:52.61, H:4.70, Cl:12.68, F:14.22, N:3.48

旋光度 : $[\alpha]_D^{20} = +43.3$ ($c=0.50$, メタノール)

[実施例 3 6] 1-(2-((2R)-2-(3,4-ジクロロフェニル)-4-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンゾイル]モルホリン-2-イル)エチル)スピロ{(2S)-2-[2-(モルホリン-4-イル)エトキシ]}インダン-1,4'-ピペリジン 二塩酸塩(例示化合物番号 2-166 2塩酸塩)

実施例 3 5 b で得られた 1-(2-((2R)-2-(3,4-ジクロロフェニル)-4-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンゾイル]モルホリン-2-イル)エチル)スピロ{(2S)-2-(2-ヒドロキシエトキシ)}インダン-1,4'-ピペリジン 200mg(0.27mmol)を塩化メチレン 4mL に溶解し、トリエチルアミン 56 μL (0.4mmol)を加え、氷冷下メタンスルホンクロリド 27 μL (0.35mmol)を加え、室温にて 30 分間攪拌した。反応液に水を加え、塩化メチレン層を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をジメチルアセトアミド 6mL に溶解し、炭酸水素ナトリウム 34mg(0.35mmol)、ヨウ化カリウム 66mg(0.35mmol)、及びモルホリン 35 μL (0.35mmol)を加え 80℃にて 8 時間攪拌した。反応液を室温に戻し水にあげ、酢酸エチルで 2 回抽出した。酢酸エチル層を合わせ、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣を薄層クロマトグラフィー(溶出溶媒:塩化メチレン/メタノール=9/1)にて精製し、1-(2-((2R)-2-(3,4-ジクロロフェニル)-4-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンゾイル]モルホリン-2-イル)エチル)スピロ{(2S)-2-[2-(モルホリン-4-イル)エ

トキシ]] インダン-1, 4'-ピペリジン 125mg (収率: 57%) を得た。

得られた 1-(2-((2R)-2-(3,4-ジクロロフェニル)-4-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンゾイル]モルホリン-2-イル)エチル)スピロ((2S)-2-[2-(モルホリン-4-イル)エトキシ]]インダン-1,4'-ピペリジン 125mg(0.15mmol)をエタノール 3mL に溶解し、4規定-塩酸ジオキサ 0.5mL を加えた。減圧下溶媒を留去し、ジエチルエーテルで2回共沸した。得られた残渣をヘキサンより再結晶し、標記化合物 97mg (収率: 74%) を白色結晶として得た。

^1H -核磁気共鳴スペクトル(500MHz, CD_3OD) δ ppm: 8.35-8.01 (3H, m), 7.88-7.08 (7H, m), 4.29-1.60 (33H, m).

赤外吸収スペクトル ν_{max} cm^{-1} (KBr): 2927, 2571, 1644, 1439, 1376, 1281, 1136.

マスマスペクトル(FAB) m/z : 814 ($(\text{M}+\text{H})^+$, フリー体)

元素分析値 ($\text{C}_{40}\text{H}_{45}\text{Cl}_4\text{F}_6\text{N}_3\text{O}_4 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ として)

計算値(%): C:50.06, H:5.57, Cl:14.78, F:11.88, N:4.38

実測値(%): C:48.62, H:5.03, Cl:15.27, F:11.61, N:3.48

旋光度: $[\alpha]_D^{20} = +48.7$ ($c=0.50$, メタノール).

[実施例 37] 1-(2-((2R)-2-(3,4-ジクロロフェニル)-4-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンゾイル]モルホリン-2-イル)エチル)スピロ((2S)-2-[2-(ピペリジン-1-イル)エトキシ]]インダン-1,4'-ピペリジン 二塩酸塩 (例示化合物番号 2-167 2塩酸塩)

1-(2-((2R)-2-(3,4-ジクロロフェニル)-4-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンゾイル]モルホリン-2-イル)エチル)スピロ((2S)-2-(2-ヒドロキシエトキシ))インダン-1,4'-ピペリジン 200mg(0.27mmol)とピペリジン 40 μL (0.4mmol)を用いて実施例 36と同様に反応を行い、標記化合物 32mg (収率: 14%) を白色結晶として得た。

^1H -核磁気共鳴スペクトル(500MHz, CD_3OD) δ ppm: 8.31-8.00 (3H, m), 7.88-7.07 (7H, m), 4.31-1.51 (35H, m).

赤外吸収スペクトル $\nu_{\max} \text{ cm}^{-1} (\text{KBr})$: 2943, 2650, 1644, 1439, 1376, 1281, 1137.

マスペクトル (FAB) m/z : 812 ($(\text{M}+\text{H})^+$, フリー体)

元素分析値 ($\text{C}_{41}\text{H}_{47}\text{Cl}_4\text{F}_6\text{N}_3\text{O}_3 \cdot 8\text{H}_2\text{O}$ として)

計算値(%) : C:47.82, H:6.17, Cl:13.77, F:11.07, N:4.08

実測値(%) : C:48.29, H:5.26, Cl:15.53, F:11.03, N:4.27

旋光度 : $[\alpha]_D^{20} = +44.0$ ($c=0.50$, メタノール)

[実施例 38] 1 - (2 - {(2R) - 2 - (3, 4 - ジクロロフェニル) - 4 - [3, 5 - ビス (トリフルオロメチル) ベンゾイル] モルホリン - 2 - イル} エチル) スピロ {(2S) - 2 - [2 - (N, N - ジメチルアミノ) エトキシ]} インダナン - 1, 4' - ピペリジン 二塩酸塩 (例示化合物番号 2-161 2 塩酸塩)

1 - (2 - {(2R) - 2 - (3, 4 - ジクロロフェニル) - 4 - [3, 5 - ビス (トリフルオロメチル) ベンゾイル] モルホリン - 2 - イル} エチル) スピロ [(2S) - 2 - (2 - ヒドロキシエトキシ)] インダナン - 1, 4' - ピペリジン 200mg (0.27mmol) とジメチルアミン塩酸塩 33mg (0.4mmol) を用いて実施例 36 と同様に反応を行い、標記化合物 54mg (収率: 2.5%) を白色結晶として得た。

^1H -核磁気共鳴スペクトル (500MHz, CD_3OD) δ ppm : 8.31-8.00 (3H, m), 7.87-7.08 (7H, m), 4.35-1.53 (31H, m).

赤外吸収スペクトル $\nu_{\max} \text{ cm}^{-1} (\text{KBr})$: 2927, 2654, 1644, 1474, 1376, 1281, 1137.

マスペクトル (FAB) m/z : 772 ($(\text{M}+\text{H})^+$, フリー体)

元素分析値 ($\text{C}_{38}\text{H}_{43}\text{Cl}_4\text{F}_6\text{N}_3\text{O}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ として)

計算値(%) : C:50.73, H:5.49, Cl:15.76, F:12.67, N:4.67

実測値(%) : C:47.55, H:5.23, Cl:16.68, F:12.43, N:4.48

旋光度 : $[\alpha]_D^{20} = +50.5$ ($c=0.50$, メタノール)

[実施例 39] 1 - (2 - {(2R) - 2 - (3, 4 - ジクロロフェニル) - 4 - [3, 5 - ビス (トリフルオロメチル) ベンゾイル] モルホリン - 2 - イル} エチル) スピロ {(2S) - 2 - {2 - [N - (2 - ヒドロキシエチル) - N - メチルア

ミノ] エトキシ)) インダン-1, 4'-ピペリジン 二塩酸塩 (例示化合物番号 2-165 2 塩酸塩)

1-(2-((2R)-2-(3,4-ジクロロフェニル)-4-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンゾイル]モルホリン-2-イル)エチル)スピロ[(2S)-2-(2-ヒドロキシエトキシ)]インダン-1,4'-ピペリジン 200mg(0.27mmol)と2-(メチルアミノ)エタノール 32 μ L(0.4mmol)を用いて実施例36と同様に反応を行い、標記化合物 158mg(収率:70%)を白色結晶として得た。

^1H -核磁気共鳴スペクトル(500MHz, CD_3OD) δ ppm: 8.30-8.01 (3H, m), 7.87-7.08 (7H, m), 4.28-1.54 (32H, m).

赤外吸収スペクトル ν_{max} cm^{-1} (KBr): 2928, 2654, 1644, 1473, 1376, 1281, 1138.

マスペクトル(FAB) m/z : 802 ($(\text{M}+\text{H})^+$, フリー体)

元素分析値 ($\text{C}_{39}\text{H}_{45}\text{Cl}_4\text{F}_6\text{N}_3\text{O}_4 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ として)

計算値(%): C:50.39, H:5.53, Cl:15.25, F:12.26, N:4.52

実測値(%): C:50.00, H:5.50, Cl:15.22, F:11.16, N:4.30

旋光度: $[\alpha]_D^{20} = +52.3$ ($c=0.50$, メタノール)

[実施例40] 1-(2-((2R)-2-(3,4-ジクロロフェニル)-4-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンゾイル]モルホリン-2-イル)エチル)スピロ[(2S)-2-{2-[N-(2-ヒドロキシエチル)アミノ]エトキシ})インダン-1,4'-ピペリジン 二塩酸塩 (例示化合物番号 2-164 2 塩酸塩)

1-(2-((2R)-2-(3,4-ジクロロフェニル)-4-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンゾイル]モルホリン-2-イル)エチル)スピロ[(2S)-2-(2-ヒドロキシエトキシ)]インダン-1,4'-ピペリジン 200mg(0.27mmol)とエタノールアミン 24 μ L(0.4mmol)を用いて実施例36と同様に反応を行い、標記化合物 96mg(収率:43%)を白色結晶として得た。

^1H -核磁気共鳴スペクトル(500MHz, CD_3OD) δ ppm: 8.30-8.02 (3H, m), 7.87-7.06

(7H, m), 4.28-1.50 (29H, m).

赤外吸収スペクトル $\nu_{\max} \text{ cm}^{-1}(\text{KBr})$: 2930, 2681, 1644, 1439, 1376, 1280, 1138.

マスマスペクトル(FAB) m/z : 788 ($(\text{M}+\text{H})^+$, フリー体)

元素分析値 ($\text{C}_{38}\text{H}_{43}\text{Cl}_4\text{F}_6\text{N}_3\text{O}_4 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ として)

計算値(%) : C:48.89, H:5.51, Cl:15.19, F:12.21, N:4.50

実測値(%) : C:48.75, H:4.79, Cl:15.85, F:12.20, N:4.57

旋光度 : $[\alpha]_D^{20} = +52.5$ ($c=0.50$, メタノール)

[実施例 4 1] 1 - (2 - {(2 R) - 2 - (3, 4 - ジクロロフェニル) - 4 - [3, 5 - ビス (トリフルオロメチル) ベンゾイル] モルホリン - 2 - イル} エチル) スピロ ((2 S) - 2 - {2 - [ビス (2 - ヒドロキシエチル) アミノ] エトキシ}) インダン - 1, 4' - ピペリジン 二塩酸塩 (例示化合物番号 2-163 2 塩酸塩)

1 - (2 - {(2 R) - 2 - (3, 4 - ジクロロフェニル) - 4 - [3, 5 - ビス (トリフルオロメチル) ベンゾイル] モルホリン - 2 - イル} エチル) スピロ [(2 S) - 2 - ヒドロキシ] インダン - 1, 4' - ピペリジン 200mg(0.27mmol) とジエタノールアミン 33 μL (0.35mmol) を用いて実施例 3 6 と同様に反応を行い、標記化合物 90mg (収率 : 39%) を白色結晶として得た。

赤外吸収スペクトル $\nu_{\max} \text{ cm}^{-1}(\text{KBr})$: 3358, 2931, 1720, 1645, 1476, 1376, 1280, 1139

マスマスペクトル(FAB) m/z : 832 ($(\text{M}+\text{H})^+$, フリー体)

[実施例 4 2] 1 - (2 - {(2 R) - 2 - (3, 4 - ジクロロフェニル) - 4 - [3, 5 - ビス (トリフルオロメチル) ベンゾイル] モルホリン - 2 - イル} エチル) スピロ ((2 S) - 2 - {[([ビス (2 - ヒドロキシエチル) アミノ] カルボニル) アミノ] カルボニル} オキシ}) インダン - 1, 4' - ピペリジン 塩酸塩 (例示化合物番号 2-172 塩酸塩)

1 - (2 - {(2 R) - 2 - (3, 4 - ジクロロフェニル) - 4 - [3, 5 - ビス

(トリフルオロメチル) ベンゾイル] モルホリン-2-イル} エチル) スピロ [(2S)-2-ヒドロキシ] インダン-1, 4'-ピペリジン 300mg(0.43mmol)を塩化メチレン 5mL に溶解し、氷冷下N-(クロロカルボニル) イソシアナート 55 μ L(0.64mmol)を加えた。氷冷下30分撹拌後、ジエタノールアミン 61 μ L(0.64mmol)を加え、氷冷下30分撹拌した。室温に戻し1時間撹拌後、1規定塩酸水、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣を薄層クロマトグラフィー(溶出溶媒:塩化メチレン/メタノール=9/1)にて精製し、1-(2-{(2R)-2-(3,4-ジクロロフェニル)-4-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンゾイル]モルホリン-2-イル}エチル)スピロ[(2S)-2-{[(bis(2-ヒドロキシエチル)アミノ]カルボニル}アミノ)カルボニル]オキシ}インダン-1,4'-ピペリジンを223mg(収率:60%)得た。

得られた1-(2-{(2R)-2-(3,4-ジクロロフェニル)-4-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンゾイル]モルホリン-2-イル}エチル)スピロ[(2S)-2-{[(bis(2-ヒドロキシエチル)アミノ]カルボニル}アミノ)カルボニル]オキシ}インダン-1,4'-ピペリジン 223mg(0.25mmol)をエタノール 4mL に溶解し、4規定塩酸ジオキサン 0.5mLを加えた。減圧下溶媒を留去し、ジエチルエーテルで2回共沸した。得られた残渣をヘキサンより再結晶し、標記化合物 179mg(収率:77%)を白色結晶として得た。

^1H -核磁気共鳴スペクトル(500MHz, CD_3OD) δ ppm: 8.33-7.99 (3H, m), 7.85-7.06 (7H, m), 5.34-5.20 (1H, m), 4.15-1.65 (29H, m).

赤外吸収スペクトル ν_{max} cm^{-1} (KBr): 3394, 2931, 1764, 1646, 1474, 1376, 1281, 1138.

マスマスペクトル(FAB) m/z : 875 ($(\text{M}+\text{H})^+$, フリー体)

元素分析値 ($\text{C}_{40}\text{H}_{43}\text{Cl}_3\text{F}_6\text{N}_4\text{O}_7 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ として)

計算値(%): C:48.81, H:5.22, Cl:10.81, F:11.58, N:5.69

実測値(%): C:49.02, H:4.92, Cl:11.62, F:11.50, N:5.86

旋光度: $[\alpha]_D^{20} = +54.3$ ($c=0.50$, メタノール)

【実施例 4 3】 1 - (2 - {(2 R) - 2 - (3, 4 - ジクロロフェニル) - 4 - [3, 5 - ビス (トリフルオロメチル) ベンゾイル] モルホリン - 2 - イル} エチル) スピロ {(2 S) - 2 - [([(モルホリン - 4 - イル) カルボニル] アミノ) カルボニル) オキシ]} インダン - 1, 4' - ピペリジン 塩酸塩 (例示化合物番号 2-175 塩酸塩)

1 - (2 - {(2 R) - 2 - (3, 4 - ジクロロフェニル) - 4 - [3, 5 - ビス (トリフルオロメチル) ベンゾイル] モルホリン - 2 - イル} エチル) スピロ [(2 S) - 2 - ヒドロキシ] インダン - 1, 4' - ピペリジン 300mg (0.43mmol) とモルホリン 56 μ L (0.64mmol) を用いて実施例 4 2 と同様に反応を行い、標記化合物 240mg (収率: 63%) を白色結晶として得た。

赤外吸収スペクトル ν_{\max} cm^{-1} (KBr): 3358, 2931, 1720, 1645, 1476, 1376, 1280, 1139.

マスマスペクトル (FAB) m/z : 857 ($(M+H)^+$, フリー体)

【実施例 4 4】 1 - (2 - {(2 R) - 2 - (3, 4 - ジクロロフェニル) - 4 - [3, 5 - ビス (トリフルオロメチル) ベンゾイル] モルホリン - 2 - イル} エチル) スピロ {(2 S) - 2 - [([(ピペリジン - 1 - イル) カルボニル] アミノ) カルボニル) オキシ]} インダン - 1, 4' - ピペリジン 塩酸塩 (例示化合物番号 2-176 塩酸塩)

1 - (2 - {(2 R) - 2 - (3, 4 - ジクロロフェニル) - 4 - [3, 5 - ビス (トリフルオロメチル) ベンゾイル] モルホリン - 2 - イル} エチル) スピロ [(2 S) - 2 - ヒドロキシ] インダン - 1, 4' - ピペリジン 300mg (0.43mmol) とピペリジン 64 μ L (0.64mmol) を用いて実施例 4 2 と同様に反応を行い、標記化合物 143mg (収率: 38%) を白色結晶として得た。

赤外吸収スペクトル ν_{\max} cm^{-1} (KBr): 3358, 2931, 1720, 1645, 1476, 1376, 1280, 1139.

マスマスペクトル (FAB) m/z : 855 ($(M+H)^+$, フリー体)

[実施例 4 5] 1-(2-((2R)-2-(3,4-ジクロロフェニル)-4-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンゾイル]モルホリン-2-イル)エチル)スピロ((2S)-2-([([N-(2-ヒドロキシエチル)-N-メチルアミノ]カルボニル)アミノ)カルボニル]オキシ))インダン-1,4'-ピペリジン塩酸塩(例示化合物番号 2-174 塩酸塩)

1-(2-((2R)-2-(3,4-ジクロロフェニル)-4-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンゾイル]モルホリン-2-イル)エチル)スピロ[(2S)-2-ヒドロキシ]インダン-1,4'-ピペリジン 300mg(0.43mmol)と2-(メチルアミノ)エタノール 52 μ L(0.64mmol)を用いて実施例 4 2 と同様に反応を行い、標記化合物 181mg(収率: 48%)を白色結晶として得た。

^1H -核磁気共鳴スペクトル(500MHz, CD_3OD) δ ppm: 8.34-7.98 (3H, m), 7.84-7.10 (7H, m), 5.34-5.20 (1H, m), 4.17-1.64 (28H, m).

赤外吸収スペクトル ν_{max} cm^{-1} (KBr): 3272, 2930, 1765, 1646, 1475, 1376, 1280, 1138.

マスマスペクトル(FAB) m/z : 845 ($(\text{M}+\text{H})^+$, フリー体)

元素分析値 ($\text{C}_{39}\text{H}_{41}\text{Cl}_3\text{F}_6\text{N}_4\text{O}_6 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ として)

計算値(%): C:50.04, H:5.06, Cl:11.36, F:12.18, N:5.06

実測値(%): C:50.69, H:4.82, Cl:11.00, F:11.66, N:6.20

旋光度: $[\alpha]_D^{20} = +55.8$ ($c=0.50$, メタノール)

[実施例 4 6] 1-(2-((2R)-2-(3,4-ジクロロフェニル)-4-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンゾイル]モルホリン-2-イル)エチル)スピロ((2S)-2-([([N-(2-ヒドロキシエチル)アミノ]カルボニル)アミノ)カルボニル]オキシ))インダン-1,4'-ピペリジン塩酸塩(例示化合物番号 2-173 塩酸塩)

1-(2-((2R)-2-(3,4-ジクロロフェニル)-4-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンゾイル]モルホリン-2-イル)エチル)スピロ[(2

S) - 2 - ヒドロキシ] インダン - 1, 4' - ピペリジン 300mg (0.43mmol) とエタノールアミン 39 μ L (0.64mmol) を用いて実施例 42 と同様に反応を行い、標記化合物 192mg (収率: 52%) を白色結晶として得た。

^1H -核磁気共鳴スペクトル (500MHz, CD_3OD) δ ppm: 8.31-7.98 (3H, m), 7.90-7.10 (7H, m), 5.24-5.11 (1H, m), 4.15-1.65 (25H, m).

赤外吸収スペクトル ν_{max} cm^{-1} (KBr): 3358, 2931, 1720, 1645, 1476, 1376, 1280, 1139.

マスペクトル (FAB) m/z : 831 ($(\text{M}+\text{H})^+$, フリー体)

元素分析値 ($\text{C}_{38}\text{H}_{39}\text{Cl}_3\text{F}_6\text{N}_4\text{O}_6 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ として)

計算値(%): C:50.48, H:4.79, Cl:11.76, F:12.61, N:6.20

実測値(%): C:50.69, H:4.82, Cl:11.93, F:12.09, N:6.20

旋光度: $[\alpha]_D^{20} = +69.3$ ($c=0.50$, メタノール)

[実施例 47] 1 - (2 - {(2R) - 2 - (3, 4 - ジクロロフェニル) - 4 - [3, 5 - ビス (トリフルオロメチル) ベンゾイル] モルホリン - 2 - イル} エチル) スピロ {(2S) - 2 - [(モルホリン - 4 - イル) スルホニル] アミノ} カルボニル) オキシ} インダン - 1, 4' - ピペリジン 塩酸塩 (例示化合物番号 2-184 塩酸塩)

1 - (2 - {(2R) - 2 - (3, 4 - ジクロロフェニル) - 4 - [3, 5 - ビス (トリフルオロメチル) ベンゾイル] モルホリン - 2 - イル} エチル) スピロ [(2S) - 2 - ヒドロキシ] インダン - 1, 4' - ピペリジン 300mg (0.43mmol) を塩化メチレン 5mL に溶解し、氷冷下塩化スルホニルイソシアナート 63 μ L (0.64mmol) を加えた。氷冷下 30 分攪拌後、モルホリン 56 μ L (0.64mmol) を加え、氷冷下 30 分攪拌した。室温に戻し 1 時間攪拌後、1 規定塩酸水、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をメタノール - 水より再結晶し、1 - (2 - {(2R) - 2 - (3, 4 - ジクロロフェニル) - 4 - [3, 5 - ビス (トリフルオロメチル) ベンゾイル] モルホリン - 2 - イル} エチル) スピロ [(2S) - 2 - {(モルホリン - 4 - イル) スルホニル) アミノ]

カルボニル} オキシ)] インダン-1, 4'-ピペリジンを 215mg (収率: 56%) 得た。

得られた 1-(2-((2R)-2-(3,4-ジクロロフェニル)-4-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンゾイル]モルホリン-2-イル)エチル)スピロ[(2S)-2-(([(モルホリン-4-イル)スルホニル]アミノ)カルボニル}オキシ)]インダン-1,4'-ピペリジン 215mg (0.24mmol) をエタノール 4mL に溶解し、4規定-塩酸ジオキサ 0.5mL を加えた。減圧下溶媒を留去し、ジエチルエーテルで 2 回共沸した。得られた残渣をヘキサンより再結晶し、標記化合物 181mg (収率: 81%) を白色結晶として得た。

^1H -核磁気共鳴スペクトル (500MHz, CD_3OD) δ ppm: 8.31-7.99 (3H, m), 7.87-7.10 (7H, m), 5.35-5.25 (1H, m), 4.21-1.68 (28H, m).

赤外吸収スペクトル $\nu_{\text{max}} \text{ cm}^{-1}$ (KBr): 2926, 1741, 1645, 1455, 1375, 1281, 1162.

マスペクトル (FAB) m/z : 893. ((M+H) $^+$, フリー体)

元素分析値 ($\text{C}_{39}\text{H}_{41}\text{Cl}_3\text{F}_6\text{N}_4\text{O}_7\text{S} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ として)

計算値(%): C:48.48, H:4.69, Cl:11.01, F:11.80, N:5.80, S: 3.32

実測値(%): C:48.11, H:4.66, Cl:11.25, F:11.83, N:5.87, S: 3.38

旋光度: $[\alpha]_D^{20} = +61.7$ (c=0.50, DMSO)

[実施例 48] 1-(2-((2R)-2-(3,4-ジクロロフェニル)-4-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンゾイル]モルホリン-2-イル)エチル)スピロ[(2S)-2-(([(アミノスルホニル)アミノ]カルボニル}オキシ)]インダン-1,4'-ピペリジン 塩酸塩 (例示化合物番号 2-178 塩酸塩)

1-(2-((2R)-2-(3,4-ジクロロフェニル)-4-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンゾイル]モルホリン-2-イル)エチル)スピロ[(2S)-2-ヒドロキシ]インダン-1,4'-ピペリジン 300mg (0.43mmol) とアンモニア水 2.5mL を用いて実施例 47 と同様に反応を行い、標記化合物 70mg (収率: 12%) を白色結晶として得た。

^1H -核磁気共鳴スペクトル (500MHz, CD_3OD) δ ppm: 8.35-7.97 (3H, m), 7.81-7.08

(7H, m), 5.48-5.19 (1H, m), 4.01-1.70 (20H, m).

赤外吸収スペクトル $\nu_{\max} \text{ cm}^{-1}(\text{KBr})$: 2927, 1644, 1439, 1376, 1280, 1139

マスペクトル(FAB) m/z : 823 ($(\text{M}+\text{H})^+$, フリー体)

元素分析値 ($\text{C}_{35}\text{H}_{34}\text{Cl}_2\text{F}_6\text{N}_4\text{O}_6\text{S} \cdot 1/3\text{HCl} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ として)

計算値(%) : C:48.22, H:4.43, Cl:9.49, F:13.07, N:6.43, S:3.68

実測値(%) : C:48.21, H:4.29, Cl:10.09, F:13.39, N:6.34, S:3.58

旋光度 : $[\alpha]_D^{20} = +55.0$ ($c=0.50$, DMSO)

[実施例 49] 1 - (2 - {(2R) - 2 - (3, 4-ジクロロフェニル) - 4 - [3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンゾイル] モルホリン-2-イル} エチル)スピロ [(2S) - 2 - {(N, N-ジメチルアミノスルホニル) アミノ} カルボニル} オキシ)] インダン-1, 4'-ピペリジン 塩酸塩 (例示化合物番号 2-179 塩酸塩)

1 - (2 - {(2R) - 2 - (3, 4-ジクロロフェニル) - 4 - [3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンゾイル] モルホリン-2-イル} エチル)スピロ [(2S) - 2 - ヒドロキシ] インダン-1, 4'-ピペリジン 300mg(0.43mmol)とジメチルアミン水溶液 2.5mL を用いて実施例 47 と同様に反応を行い、標記化合物 90mg (収率: 25%) を白色結晶として得た。

^1H -核磁気共鳴スペクトル(500MHz, CD_3OD) δ ppm : 8.36-7.98 (3H, m), 7.82-7.10 (7H, m), 5.35-5.29 (1H, m), 3.99-1.65 (26H, m).

赤外吸収スペクトル $\nu_{\max} \text{ cm}^{-1}(\text{KBr})$: 2954, 1643, 1473, 1375, 1281, 1138.

マスペクトル(FAB) m/z : 851 ($(\text{M}+\text{H})^+$, フリー体)

元素分析値 ($\text{C}_{37}\text{H}_{38}\text{Cl}_2\text{F}_6\text{N}_4\text{O}_6\text{S} \cdot 1/4\text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{O}$ として)

計算値(%) : C:50.57, H:4.62, Cl:9.08, F:12.97, N:6.38, S:3.65

実測値(%) : C:50.45, H:4.43, Cl:9.12, F:13.31, N:6.24, S:3.71

旋光度 : $[\alpha]_D^{20} = +57.8$ ($c=0.50$, DMSO)

[実施例 50] 1 - (2 - {(2R) - 2 - (3, 4-ジクロロフェニル) - 4 -

[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンゾイル]モルホリン-2-イル}エチル)スピロ((2S)-2-{[(N-(2-ヒドロキシエチル)-N-メチルアミノ]スルホニル}アミノ)カルボニル]オキシ))インダン-1, 4'-ピペリジン (例示化合物番号 2-183)

1-(2-{(2R)-2-(3, 4-ジクロロフェニル)-4-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンゾイル]モルホリン-2-イル}エチル)スピロ[(2S)-2-ヒドロキシ]インダン-1, 4'-ピペリジン 300mg(0.43mmol)と2-(メチルアミノ)エタノール 52 μ L(0.64mmol)を用いて実施例47と同様に反応を行い、標記化合物 30mg(収率: 8%)を白色結晶として得た。

^1H -核磁気共鳴スペクトル(500MHz, CD_3OD) δ ppm: 8.35-7.98 (3H, m), 7.84-7.06 (7H, m), 5.38-5.23 (1H, m), 3.98-1.70 (27H, m).

赤外吸収スペクトル ν_{max} cm^{-1} (KBr): 2928, 1642, 1473, 1376, 1281, 1139.

マスマスペクトル(FAB) m/z : 881 ((M+H) $^+$, フリー体)

元素分析値 ($\text{C}_{38}\text{H}_{40}\text{Cl}_2\text{F}_6\text{N}_4\text{O}_7\text{S} \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ として)

計算値(%): C:48.78, H:4.95, Cl:7.58, F:12.18, N:5.99, S:3.43

実測値(%): C:48.52, H:4.40, Cl:7.81, F:11.81, N:6.22, S:3.21

旋光度: $[\alpha]_D^{20} = +39.7$ (c=0.50, DMSO)

[実施例51] 1-(2-{(2R)-2-(3, 4-ジクロロフェニル)-4-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンゾイル]モルホリン-2-イル}エチル)スピロ((2S)-2-{[(N-(2-ヒドロキシエチル)アミノ]スルホニル}アミノ)カルボニル]オキシ))インダン-1, 4'-ピペリジン (例示化合物番号 2-182)

1-(2-{(2R)-2-(3, 4-ジクロロフェニル)-4-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンゾイル]モルホリン-2-イル}エチル)スピロ[(2S)-2-ヒドロキシ]インダン-1, 4'-ピペリジン 300mg(0.43mmol)とエタノールアミン 39 μ L(0.64mmol)を用いて実施例47と同様に反応を行い、標記化合物 67mg(収率: 17%)を白色結晶として得た。

^1H -核磁気共鳴スペクトル(500MHz, CD_3OD) δ ppm : 8.31-7.97 (3H, m), 7.78-7.03 (7H, m), 5.37-5.20 (1H, m), 3.98-1.68 (24H, m).

赤外吸収スペクトル ν_{max} cm^{-1} (KBr) : 2927, 1642, 1475, 1376, 1281, 1138.

マスペクトル(FAB) m/z : 867 ($(\text{M}+\text{H})^+$, フリー体)

元素分析値 ($\text{C}_{37}\text{H}_{38}\text{Cl}_2\text{F}_6\text{N}_4\text{O}_7\text{S}\cdot 2\text{H}_2\text{O}$ として)

計算値(%) : C:49.18, H:4.68, Cl:7.85, F:12.61, N:6.20, S:3.55

実測値(%) : C:49.10, H:4.45, Cl:8.53, F:12.67, N:6.23, S:3.29

旋光度 : $[\alpha]_D^{20} = +47.6$ ($c=0.50$, DMSO)

[実施例 5 2] 1-(2-((2R)-2-(3,4-ジクロロフェニル)-4-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンゾイル]モルホリン-2-イル)エチル)スピロ((2S)-2-[[([ビス(2-ヒドロキシエチル)アミノ]スルホニル)アミノ)カルボニル]オキシ])インダン-1,4'-ピペリジン 塩酸塩(例示化合物番号 2-181 塩酸塩)

1-(2-((2R)-2-(3,4-ジクロロフェニル)-4-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンゾイル]モルホリン-2-イル)エチル)スピロ[(2S)-2-ヒドロキシ]インダン-1,4'-ピペリジン 300mg(0.43mmol)とジエタノールアミン 61 μL (0.64mmol)を用いて実施例 4 7 と同様に反応を行い、標記化合物 60mg(収率: 16%)を白色結晶として得た。

赤外吸収スペクトル ν_{max} cm^{-1} (KBr) : 3406, 2930, 1733, 1643, 1473, 1376, 1281, 1139.

マスペクトル(FAB) m/z : 911 ($(\text{M}+\text{H})^+$, フリー体)

[実施例 5 3] 1-(2-((2R)-2-(3,4-ジクロロフェニル)-4-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンゾイル]モルホリン-2-イル)エチル)スピロ((2S)-2-[[([モルホリン-4-イル)アセチル]アミノ)カルボニル]オキシ])インダン-1,4'-ピペリジン 塩酸塩(例示化合物番号 2-187 塩酸塩)

1 - (2 - {(2R) - 2 - (3, 4 - ジクロロフェニル) - 4 - [3, 5 - ビス (トリフルオロメチル) ベンゾイル] モルホリン - 2 - イル} エチル) スピロ [(2S) - 2 - ヒドロキシ] インダン - 1, 4' - ピペリジン 300mg (0.43mmol) を塩化メチレン 5mL に溶解し、氷冷下 N - (クロロアセチル) イソシアナート 55 μ L (0.64mmol) を加えた。氷冷下 30 分撹拌後、モルホリン 56 μ L (0.64mmol) を加え、氷冷下 30 分撹拌した。室温に戻し 1 時間撹拌後、1 規定塩酸水、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣を薄層クロマトグラフィー (溶出溶媒: 塩化メチレン/メタノール = 9/1) にて精製し、1 - (2 - {(2R) - 2 - (3, 4 - ジクロロフェニル) - 4 - [3, 5 - ビス (トリフルオロメチル) ベンゾイル] モルホリン - 2 - イル} エチル) スピロ [(2S) - 2 - [({[(モルホリン - 4 - イル) アセチル] アミノ} カルボニル) オキシ]} インダン - 1, 4' - ピペリジン) を 248mg (収率: 67%) 得た。

得られた 1 - (2 - {(2R) - 2 - (3, 4 - ジクロロフェニル) - 4 - [3, 5 - ビス (トリフルオロメチル) ベンゾイル] モルホリン - 2 - イル} エチル) スピロ [(2S) - 2 - [({[(モルホリン - 4 - イル) アセチル] アミノ} カルボニル) オキシ]} インダン - 1, 4' - ピペリジン 248mg (0.29mmol) をエタノール 4mL に溶解し、4 規定塩酸ジオキサン 0.5mL を加えた。減圧下溶媒を留去し、ジエチルエーテルで 2 回共沸した。得られた残渣をヘキサンより再結晶し、標記化合物 224mg (収率: 84%) を白色結晶として得た。

^1H - 核磁気共鳴スペクトル (500MHz, CD_3OD) δ ppm: 8.34-7.79 (3H, m), 7.86-7.11 (7H, m), 5.35-5.27 (1H, m), 4.55-1.66 (30H, m).

赤外吸収スペクトル ν_{max} cm^{-1} (KBr): 2932, 1785, 1719, 1644, 1475, 1376, 1281, 1137.

マスマスペクトル (FAB) m/z : 871 ($(\text{M}+\text{H})^+$, フリー体)

元素分析値 ($\text{C}_{41}\text{H}_{44}\text{Cl}_4\text{F}_6\text{N}_4\text{O}_6 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ として)

計算値 (%): C: 49.31, H: 5.05, Cl: 14.20, F: 11.41, N: 5.61

実測値 (%): C: 49.21, H: 4.91, Cl: 14.76, F: 11.62, N: 5.64

旋光度: $[\alpha]_D^{20} = +59.4$ ($c=0.50$, メタノール)

[実施例 5 4] 1 - (2 - {(2 R) - 2 - (3, 4 - ジクロロフェニル) - 4 - [3, 5 - ビス (トリフルオロメチル) ベンゾイル] モルホリン - 2 - イル} エチル) スピロ {(2 S) - 2 - [(アミノカルボニル) オキシ]} インダン - 1, 4' - ピペリジン 塩酸塩 (例示化合物番号 2-190 塩酸塩)

1 - (2 - {(2 R) - 2 - (3, 4 - ジクロロフェニル) - 4 - [3, 5 - ビス (トリフルオロメチル) ベンゾイル] モルホリン - 2 - イル} エチル) スピロ [(2 S) - 2 - ヒドロキシ] インダン - 1, 4' - ピペリジン 300mg (0.43mmol) とアンモニア水 1mL を用いて実施例 5 3 と同様に反応を行い、標記化合物 134mg (収率 : 40 %) を白色結晶として得た。

赤外吸収スペクトル $\nu_{\max} \text{ cm}^{-1}(\text{KBr})$: 2928, 1726, 1645, 1438, 1376, 1281, 1138.
マスペクトル (FAB) m/z : 744 $((\text{M}+\text{H})^+)$, フリー体

[実施例 5 5] 1 - (2 - {(2 R) - 2 - (3, 4 - ジクロロフェニル) - 4 - [3, 5 - ビス (トリフルオロメチル) ベンゾイル] モルホリン - 2 - イル} エチル) スピロ {(2 S) - 2 - [([(ピペリジン - 1 - イル) アセチル] アミノ } カルボニル) オキシ]} インダン - 1, 4' - ピペリジン 塩酸塩 (例示化合物番号 2-188 塩酸塩)

1 - (2 - {(2 R) - 2 - (3, 4 - ジクロロフェニル) - 4 - [3, 5 - ビス (トリフルオロメチル) ベンゾイル] モルホリン - 2 - イル} エチル) スピロ [(2 S) - 2 - ヒドロキシ] インダン - 1, 4' - ピペリジン 300mg (0.43mmol) とピペリジン 64 μL (0.64mmol) を用いて実施例 5 3 と同様に反応を行い、標記化合物 217mg (収率 : 56 %) を白色結晶として得た。

赤外吸収スペクトル $\nu_{\max} \text{ cm}^{-1}(\text{KBr})$: 3358, 2931, 1720, 1645, 1476, 1376, 1280, 1139.

マスペクトル (FAB) m/z : 869 $((\text{M}+\text{H})^+)$, フリー体

[実施例 5 6] 1 - (2 - {(2 R) - 2 - (3, 4 - ジクロロフェニル) - 4 -

[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンゾイル]モルホリン-2-イル}エチル)スピロ[(2S)-2-[(2-メトキシエトキシ)メトキシ]]インダン-1, 4'-ピペリジン(例示化合物番号 2-191)

1-(2-{(2R)-2-(3, 4-ジクロロフェニル)-4-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンゾイル]モルホリン-2-イル}エチル)スピロ[(2S)-2-ヒドロキシ]インダン-1, 4'-ピペリジン 300mg(0.43mmol)と2-メトキシエトキシメチルクロリド 73 μ L(0.64mmol)を用いて実施例 27aと同様に反応を行い、標記化合物 110mg(収率: 34%)を白色結晶として得た。

赤外吸収スペクトル ν_{\max} cm⁻¹(KBr): 2926, 1645, 1472, 1375, 1280, 1137.

マスペクトル(FAB) m/z: 789 ((M+H)⁺, フリー体)

[実施例 57] 1-(2-{(2R)-2-(3, 4-ジクロロフェニル)-4-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンゾイル]モルホリン-2-イル}エチル)スピロ[(2S)-2-(メトキシメトキシ)]インダン-1, 4'-ピペリジン(例示化合物番号 2-192)

1-(2-{(2R)-2-(3, 4-ジクロロフェニル)-4-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンゾイル]モルホリン-2-イル}エチル)スピロ[(2S)-2-ヒドロキシ]インダン-1, 4'-ピペリジン 300mg(0.43mmol)とクロロメチルメチルエーテル 49 μ L(0.64mmol)を用いて実施例 27aと同様に反応を行い、標記化合物 121mg(収率: 37%)を白色結晶として得た。

赤外吸収スペクトル ν_{\max} cm⁻¹(KBr): 2928, 1646, 1472, 1375, 1280, 1139.

マスペクトル(FAB) m/z: 745 ((M+H)⁺, フリー体)

[実施例 58] 2-[(2S)-1'-{2-[2-[(2R)-4-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンゾイル]-2-(3, 4-ジクロロフェニル)モルホリン-2-イル]エチル}-2, 3-ジヒドロスピロ[インデン-1, 4'-ピペリジン]-2-イル)オキシ]-N-(4-ヒドロキシブチル)-N-メチルアセトアミド 塩酸塩(例示化合物番号 2-418 塩酸塩)

[実施例 58 a] 4-(メチルアミノ)ブタン-1-オール 塩酸塩

4-アミノブタン-1-オール 4.00 g (0.045 mol) をギ酸エチル 10 mL に溶解し、6 時間還流した。室温に戻したのち減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: 酢酸エチル/塩化メチレン/メタノール = 5:5:1) により精製し、4-ヒドロキシブチルホルムアミド 4.16 g (収率 79%) を得た。得られた 4-ヒドロキシブチルホルムアミド 4.16 g (0.036 mol) を 10 mL の無水テトラヒドロフランに溶解し窒素置換後 0℃ で攪拌した。反応溶液へ水素化リチウムアルミニウム 1.35 g (0.036 mol) を 5 分間かけて加え、その後還流を行った。6 時間後、反応溶液を 0℃ まで冷却し、硫酸ナトリウム 10 水和物 5.00 g、テトラヒドロフラン 40 mL を 10 分間かけてゆっくり加え、その後反応溶液が白濁するまで攪拌した。沈殿物をろ過で取り除き、その残渣を 0℃ に冷却しながら 4 規定塩酸ジオキサン 10 mL を少しずつ加えた後、溶媒を留去し、標記化合物 4.51 g (収率 91%) を得た。

^1H -核磁気共鳴スペクトル (400 MHz, CD_3OD) δ ppm: 3.61 (2H, t, $J=6.1$ Hz), 3.02 (2H, t, 7.7 Hz), 2.70 (3H, s), 1.81-1.73 (2H, m), 1.65-1.58 (2H, m).

[実施例 58 b] 2-[(2S)-1'-{2-[(2R)-4-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンゾイル]-2-(3,4-ジクロロフェニル)モルホリン-2-イル]エチル}-2,3-ジヒドロスピロ[インデン-1,4'-ピペリジン]-2-イル]オキシ]-N-(4-ヒドロキシブチル)-N-メチルアセトアミド 塩酸塩

実施例 27 b で得られた 1-(2-{(2R)-2-(3,4-ジクロロフェニル)-4-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンゾイル]モルホリン-2-イル}エチル)スピロ[(2S)-2-カルボキシメトキシ]インダン-1,4'-ピペリジン 3 g (3.95 mmol) を塩化メチレン 10 mL に溶解し、オキサリルクロライド 406 μL (4.74 mmol) を加えた。ジメチルホルムアミドを 1 滴加え、室温にて 20 分間攪拌し、新たにオキサリルクロライドを 169 μL (1.98 mmol) 加えさらに 20 分間攪拌した。減圧下溶媒を留去した残渣を塩化メチレン 10 mL に溶

解した溶液を、実施例 58 a で得られた 4- (メチルアミノ) ブタン-1-オール塩酸塩とトリエチルアミン 1.93 mL (13.9 mmol) の塩化メチレン (5 mL) 溶液に滴下し 30 分間攪拌した後、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: 酢酸エチル/塩化メチレン/メタノール=5/5/0~1) にて精製し、2- [((2S) -1' - {2- [(2R) -4- [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) ベンゾイル] -2- (3, 4-ジクロロフェニル) モルホリン-2-イル] エチル} -2, 3-ジヒドロスピロ [インデン-1, 4'-ピペリジン] -2-イル) オキシ] -N- (4-ヒドロキシブチル) -N-メチルアセトアミドを 1.89 g (収率 57%) 得た。

得られた 2- [((2S) -1' - {2- [(2R) -4- [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) ベンゾイル] -2- (3, 4-ジクロロフェニル) モルホリン-2-イル] エチル} -2, 3-ジヒドロスピロ [インデン-1, 4'-ピペリジン] -2-イル) オキシ] -N- (4-ヒドロキシブチル) -N-メチルアセトアミドを酢酸エチル 20 mL 溶解し、1 規定塩酸水溶液 20 mL で抽出を行った。酢酸エチル層を無水硫酸ナトリウムで乾燥したのち、減圧下溶媒を留去した。得られたアモルファスを n-ヘキサンを加えてろ取し、標記化合物 1.89 g (収率: 96%) を白色固体として得た。

^1H -核磁気共鳴スペクトル (400MHz, CDCl_3) δ ppm : 8.20-7.14 (10H, m), 4.37-1.53 (34H, m).

赤外吸収スペクトル $\nu_{\text{max}} \text{ cm}^{-1}$ (KBr) : 3407, 2930, 1649, 1474, 1439, 1376, 1281, 1185, 1139, 1108

マスペクトル (FAB) m/z : 844 ($(\text{M}+\text{H})^+$, フリー体)

元素分析値 ($\text{C}_{41}\text{H}_{45}\text{Cl}_2\text{F}_6\text{N}_3\text{O}_5 \cdot \text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{O}$ として)

計算値 (%) : C: 54.77, H: 5.38, Cl: 11.83, N: 4.67.

実測値 (%) : C: 54.92, H: 5.47, Cl: 11.59, N: 4.59.

[実施例 59] 2- [((2S)-1'- {2- [(2R)-4- [3, 5-ビス(トリフルオロメチル) ベンゾイル] -2- (3, 4-ジクロロフェニル) モルホリン-2-イル] エチル} -2, 3-ジヒドロスピロ [インデン-1, 4'-ピペリジン] -2-イル) オキシ] -N- (4-ヒドロキシブチル) -N-メチルアセトアミド (例示化合物番号 2-418)

実施例 58 で得られた 2- [((2S)-1'- {2- [(2R)-4- [3, 5-ビス(トリフルオロメチル) ベンゾイル] -2- (3, 4-ジクロロフェニル) モルホリン-2-イル] エチル} -2, 3-ジヒドロスピロ [インデン-1, 4'-ピペリジン] -2-イル) オキシ] -N- (4-ヒドロキシブチル) -N-メチルアセトアミド 塩酸塩 600 mg (0.68 mmol) を酢酸エチル 50 mL に溶解させ、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 100 mL、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、標記化合物 575 mg (収率: 100%) を白色固体として得た。

^1H -核磁気共鳴スペクトル (400MHz, CDCl_3) δ ppm: 8.10-7.10 (10H, m), 4.70-1.20 (34H, m).

赤外吸収スペクトル $\nu_{\text{max}} \text{ cm}^{-1}$ (KBr): 3431, 2928, 1645, 1473, 1440, 1375, 1281, 1184, 1138, 1097, 1030, 905, 756, 707, 681.

マススペクトル (FAB) m/z : 844 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

元素分析値 ($\text{C}_{41}\text{H}_{45}\text{Cl}_2\text{F}_6\text{N}_3\text{O}_5 \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$ として)

計算値(%): C:57.68, H:5.43, Cl:8.31, F:13.35, N:4.92

実測値(%): C:57.49, H:5.34, Cl:8.39, F:13.73, N:4.85

[実施例 60] 2- [((2S)-1'- {2- [(2R)-4- [3, 5-ビス(トリフルオロメチル) ベンゾイル] -2- (3, 4-ジクロロフェニル) モルホリン-2-イル] エチル} -2, 3-ジヒドロスピロ [インデン-1, 4'-ピペリジン] -2-イル) オキシ] -N- (4-ヒドロキシブチル) -N-メチルアセトアミド 1/2 硫酸塩 (例示化合物番号 2-418 1/2 硫酸塩)

実施例 59 で得られた 2- [((2S)-1'- {2- [(2R)-4- [3, 5-

ビス(トリフルオロメチル)ベンゾイル] - 2 - (3, 4-ジクロロフェニル)モルホリン-2-イル] エチル} - 2, 3-ジヒドロスピロ[インデン-1, 4'-ピペリジン] - 2-イル) オキシ] - N - (4-ヒドロキシブチル) - N-メチルアセトアミド 100 mg (0.12 mmol) をエタノール 2 mL に溶解させ、氷冷下 4 規定硫酸 30 μ L (0.12 mmol) を加えた。減圧下溶媒を留去し、標記化合物 104 mg (収率: 98%) を白色固体として得た。

^1H -核磁気共鳴スペクトル (400MHz, CDCl_3) δ ppm : 8.00-7.00 (10H, m), 4.40-1.40 (34H, m).

赤外吸収スペクトル $\nu_{\text{max}} \text{ cm}^{-1}$ (KBr) : 3412, 2932, 2561, 1649, 1474, 1439, 1376, 1281, 1139, 1029, 905, 758, 681, 620.

マスマスペクトル (FAB) m/z : 844 ($(\text{M}+\text{H})^+$, フリー体)

元素分析値 ($\text{C}_{41}\text{H}_{45}\text{Cl}_2\text{F}_6\text{N}_3\text{O}_5 \cdot 0.5\text{H}_2\text{SO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ として)

計算値(%) : C:54.01, H:5.31, Cl:7.78, F:12.50, N:4.61, S:1.76

実測値(%) : C:53.54, H:5.13, Cl:7.94, F:12.53, N:4.51, S:1.88

[実施例 61] 2 - [((2S) - 1' - {2 - [(2R) - 4 - [3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンゾイル] - 2 - (3, 4-ジクロロフェニル)・モルホリン-2-イル] エチル} - 2, 3-ジヒドロスピロ[インデン-1, 4'-ピペリジン] - 2-イル) オキシ] - N - (4-ヒドロキシブチル) - N-メチルアセトアミド フマル酸塩 (例示化合物番号 2-418 フマル酸塩)

実施例 59 で得られた 2 - [((2S) - 1' - {2 - [(2R) - 4 - [3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンゾイル] - 2 - (3, 4-ジクロロフェニル)モルホリン-2-イル] エチル} - 2, 3-ジヒドロスピロ[インデン-1, 4'-ピペリジン] - 2-イル) オキシ] - N - (4-ヒドロキシブチル) - N-メチルアセトアミド 100 mg (0.12 mmol) をエタノール 1 mL に溶解させ、フマル酸 14 mg (0.12 mmol) を加えた。減圧下溶媒を留去し、標記化合物 114 mg (収率: 100%) を白色固体として得た。

^1H -核磁気共鳴スペクトル (400MHz, CD_3OD) δ ppm : 8.20-7.30 (6H, m), 7.25-7.10

(4H, m), 6.71 (2H, s), 4.45-2.80 (24H, m), 2.70-1.40 (10H, m).

赤外吸収スペクトル $\nu_{\max} \text{ cm}^{-1}(\text{KBr})$: 3407, 2932, 2561, 1710, 1649, 1474, 1439, 1376, 1281, 1185, 1139, 1029, 983, 905, 757, 681, 648.

マスペクトル(FAB) m/z : 844 ($(\text{M}+\text{H})^+$, フリー体)

元素分析値 ($\text{C}_{41}\text{H}_{45}\text{Cl}_2\text{F}_6\text{N}_3\text{O}_5 \cdot \text{C}_4\text{H}_4\text{O}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ として)

計算値(%) : C:55.22, H:5.25, Cl:7.24, F:11.65, N:4.29

実測値(%) : C:55.17, H:5.14, Cl:7.42, F:11.56, N:4.17

[実施例62] 2-[(2S)-1'-{2-[(2R)-4-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンゾイル]-2-(3,4-ジクロロフェニル)モルホリン-2-イル]エチル}-2,3-ジヒドロスピロ[インデン-1,4'-ピペリジン]-2-イル)オキシ]-N-(4-ヒドロキシブチル)-N-メチルアセトアミド L-(+)-酒石酸塩(例示化合物番号 2-418 L-(+)-酒石酸塩)

実施例59で得られた2-[(2S)-1'-{2-[(2R)-4-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンゾイル]-2-(3,4-ジクロロフェニル)モルホリン-2-イル]エチル}-2,3-ジヒドロスピロ[インデン-1,4'-ピペリジン]-2-イル)オキシ]-N-(4-ヒドロキシブチル)-N-メチルアセトアミド 100 mg(0.12 mmol)をエタノール 1 mLに溶解させ、L-(+)-酒石酸 18 mg(0.12 mmol)を加えた。減圧下溶媒を留去し、標記化合物 118 mg(収率: 100%)を白色固体として得た。

^1H -核磁気共鳴スペクトル(400MHz, CD_3OD) δ ppm : 8.20-7.10 (10H, m), 4.50-1.40 (36H, m).

赤外吸収スペクトル $\nu_{\max} \text{ cm}^{-1}(\text{KBr})$: 3321, 2932, 2560, 1734, 1648, 1438, 1376, 1281, 1137, 905, 681.

マスペクトル(FAB) m/z : 844 ($(\text{M}+\text{H})^+$, フリー体)

元素分析値 ($\text{C}_{41}\text{H}_{45}\text{Cl}_2\text{F}_6\text{N}_3\text{O}_5 \cdot \text{C}_4\text{H}_6\text{O}_6 \cdot \text{H}_2\text{O}$ として)

計算値(%) : C:53.36, H:5.27, Cl:7.00, F:11.25, N:4.15

実測値(%) : C:53.29, H:5.14, Cl:7.36, F:11.04, N:4.03

[実施例 6 3] 2-[(2S)-1'-{2-[(2R)-4-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンゾイル]-2-(3,4-ジクロロフェニル)モルホリン-2-イル]エチル}-2,3-ジヒドロスピロ[インデン-1,4'-ピペリジン]-2-イル)オキシ]-N-(4-ヒドロキシブチル)-N-メチルアセトアミド マレイン酸塩 (例示化合物番号 2-418 マレイン酸塩)

実施例 5-9 で得られた 2-[(2S)-1'-{2-[(2R)-4-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンゾイル]-2-(3,4-ジクロロフェニル)モルホリン-2-イル]エチル}-2,3-ジヒドロスピロ[インデン-1,4'-ピペリジン]-2-イル)オキシ]-N-(4-ヒドロキシブチル)-N-メチルアセトアミド 200 mg (0.24 mmol) をエタノール 2 mL に溶解させ、マレイン酸 27 mg (0.24 mmol) を加えた。減圧下溶媒を留去し、標記化合物 227 mg (収率: 100%) を白色固体として得た。

^1H -核磁気共鳴スペクトル (400MHz, CD_3OD) δ ppm: 8.20-7.40 (6H, m), 7.25-7.10 (4H, m), 6.26 (2H, s), 4.45-2.80 (24H, m), 2.65-1.40 (10H, m).

赤外吸収スペクトル ν_{max} cm^{-1} (KBr): 3424, 2932, 2574, 1648, 1582, 1476, 1376, 1281, 1186, 1138, 1029, 905, 865, 757, 707, 681.

マスマスペクトル (FAB)-m/z: 844 ((M+H) $^+$, フリー体)

元素分析値 ($\text{C}_{41}\text{H}_{45}\text{Cl}_2\text{F}_6\text{N}_3\text{O}_5 \cdot \text{C}_4\text{H}_4\text{O}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ として)

計算値(%): C:55.22, H:5.25, Cl:7.24, F:11.65, N:4.29

実測値(%): C:54.94, H:5.06, Cl:7.38, F:11.53, N:4.19

[実施例 6 4] 2-[(2S)-1'-{2-[(2R)-4-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンゾイル]-2-(3,4-ジクロロフェニル)モルホリン-2-イル]エチル}-2,3-ジヒドロスピロ[インデン-1,4'-ピペリジン]-2-イル)オキシ]-N-(3-ヒドロキシプロピル)-N-メチルアセトアミド 塩酸塩 (例示化合物番号 2-417 塩酸塩)

[実施例 6 4 a] 3-(メチルアミノ)プロパン-1-オール 塩酸塩

4-アミノプロパン-1-オール 2 g (0.027 mol) を実施例 58 a と同様に反応を行い、標記化合物 2.77 g (収率 83%) を得た。

^1H -核磁気共鳴スペクトル (500MHz, CD_3OD) δ ppm : 3.70 (2H, t, 5.9 Hz), 3.12 (2H, t, 7.1 Hz), 2.70 (3H, s), 1.91-1.85 (2H, m).

[実施例 64 b] 2-[(2S)-1'-{2-[(2R)-4-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンゾイル]-2-(3, 4-ジクロロフェニル)モルホリン-2-イル]エチル}-2, 3-ジヒドロスピロ[インデン-1, 4'-ピペリジン]-2-イル)オキシ]-N-(3-ヒドロキシプロピル)-N-メチルアセトアミド 塩酸塩

実施例 27 b で得られた 1-(2-{(2R)-2-(3, 4-ジクロロフェニル)-4-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンゾイル]モルホリン-2-イル]エチル)スピロ[(2S)-2-カルボキシメトキシ]インダン-1, 4'-ピペリジン 2.86 g (3.76 mmol) と実施例 64 a で得られた 3-(メチルアミノ)プロパン-1-オール塩酸塩を用いて実施例 58 b と同様の反応を行い、2-[(2S)-1'-{2-[(2R)-4-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンゾイル]-2-(3, 4-ジクロロフェニル)モルホリン-2-イル]エチル}-2, 3-ジヒドロスピロ[インデン-1, 4'-ピペリジン]-2-イル)オキシ]-N-(3-ヒドロキシプロピル)-N-メチルアセトアミド 1.62 g (収率: 52%) を得た。

得られた 2-[(2S)-1'-{2-[(2R)-4-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンゾイル]-2-(3, 4-ジクロロフェニル)モルホリン-2-イル]エチル}-2, 3-ジヒドロスピロ[インデン-1, 4'-ピペリジン]-2-イル)オキシ]-N-(3-ヒドロキシプロピル)-N-メチルアセトアミド 1 g (1.2 mmol) を実施例 58 b と同様の処理を行い、標記化合物 956 mg (収率 92%) を白色固体で得た。

^1H -核磁気共鳴スペクトル (400MHz, CDCl_3) δ ppm : 8.10-7.12 (10H, m), 4.45-1.64 (32H, m).

赤外吸収スペクトル $\nu_{\max} \text{ cm}^{-1}$ (KBr) : 3384, 2927, 1649, 1474, 1439, 1376, 1282, 1185, 1139, 1109

マスマスペクトル (FAB) m/z : 830 ($(M+H)^+$, フリー体)

元素分析値 ($C_{40}H_{43}Cl_2F_6N_3O_5 \cdot HCl \cdot 2H_2O$ として)

計算値(%) : C:53.19, H:5.36, Cl:11.78, N:4.65.

実測値(%) : C:52.54, H:5.04, Cl:11.27, N:4.43.

[実施例 6 5] 2-[(2S)-1'-{2-[(2R)-4-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンゾイル]-2-(3, 4-ジクロロフェニル)モルホリン-2-イル]エチル}-2, 3-ジヒドロスピロ[インデン-1, 4'-ピペリジン]-2-イル)オキシ]-N-[2-(2-ヒドロキシエトキシ)エチル]-N-メチルアセトアミド 塩酸塩 (例示化合物番号2-422 塩酸塩)

[実施例 6 5 a] 2-[2-(メチルアミノ)エトキシ]エタノール 塩酸塩
2-(2-アミノエトキシ) エタノール 2 g (0.019 mol) を実施例 5 8 a と同様に反応を行い、標記化合物 1.99 g (収率 67%) を得た。

^1H -核磁気共鳴スペクトル (500MHz, CD_3OD) δ ppm : 3.75-3.70 (4H, m), 3.60 (2H, t, $J=4.4$), 3.22 (2H, t, $J=4.9$ Hz), 2.73 (3H, s).

[実施例 6 5 b] 2-[(2S)-1'-{2-[(2R)-4-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンゾイル]-2-(3, 4-ジクロロフェニル)モルホリン-2-イル]エチル}-2, 3-ジヒドロスピロ[インデン-1, 4'-ピペリジン]-2-イル)オキシ]-N-[2-(2-ヒドロキシエトキシ)エチル]-N-メチルアセトアミド 塩酸塩

実施例 2 7 b で得られた 1-(2-{(2R)-2-(3, 4-ジクロロフェニル)-4-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンゾイル]モルホリン-2-イル}エチル)スピロ[(2S)-2-カルボキシメトキシ]インダン-1, 4'-ピペリジン 100 mg (0.136 mmol) と実施例 6 5 a で得られた 2-[2-(メチルアミノ)エトキシ]エタノール塩酸塩 106 mg (0.678 mmol) を用いて実

施例 58 b と同様の反応を行い、2-[(2S)-1'-{2-[(2R)-4-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンゾイル]-2-(3, 4-ジクロロフェニル)モルホリン-2-イル]エチル}-2, 3-ジヒドロスピロ[インデン-1, 4'-ピペリジン]-2-イル)オキシ]-N-[2-(2-ヒドロキシエトキシ)エチル]-N-メチルアセトアミド 68. 2 mg (収率: 58%) を得た。

得られた 2-[(2S)-1'-{2-[(2R)-4-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンゾイル]-2-(3, 4-ジクロロフェニル)モルホリン-2-イル]エチル}-2, 3-ジヒドロスピロ[インデン-1, 4'-ピペリジン]-2-イル)オキシ]-N-[2-(2-ヒドロキシエトキシ)エチル]-N-メチルアセトアミド 68. 2 mg (0. 079 mmol) を塩化メチレン 5 mL 溶解し、4 規定塩酸ジオキササン溶液 0. 2 mL 滴下した。減圧下溶媒を留去し、得られたアモルファスを n-ヘキサンを加えてろ取り標記化合物 63. 6 mg (収率 89%) を白色固体として得た。

^1H -核磁気共鳴スペクトル (400MHz, CD_3OD) δ ppm : 8.07-7.14 (10H, m), 4.46-2.16 (34H, m).

赤外吸収スペクトル ν_{max} cm^{-1} (KBr) : 3384, 2927, 1650, 1474, 1439, 1376, 1282, 1185, 1137

マスペクトル (FAB) m/z : 860 ($(\text{M}+\text{H})^+$, フリー体)

[実施例 66] 3-(1-{[[(2S)-1'-{2-[(2R)-4-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンゾイル]-2-(3, 4-ジクロロフェニル)モルホリン-2-イル]エチル}-2, 3-ジヒドロスピロ[インデン-1, 4'-ピペリジン]-2-イル)オキシアセチル]ピペリジン-4-イル}プロパン-1-オール 塩酸塩 (例示化合物番号 2-583 塩酸塩)

[実施例 66 a] 3-ピペリジン-4-イルプロパン-1-オール 塩酸塩

4-ピリジンプロパノール 1.00g (7.29 mmol) を 3 規定 塩酸水溶液に溶解し、酸化白金 206 mg を加え、常圧水素雰囲気下、12 時間室温撹拌した。反応液をセライ

トロ過し、ろ液を減圧留去した。得られた残渣をメタノール-エーテルから再沈殿し、標記化合物 1.31g (収率：定量的) を白色固体として得た。

^1H -核磁気共鳴スペクトル (400MHz, CD_3OD) δ ppm : 6.45 (2H, t, $J=6.5$ Hz), 3.42-3.33 (2H, m), 2.96 (3H, brt, $J=12.5$ Hz), 1.96 (2H, brd, $J=13.7$ Hz), 1.68-1.50 (3H, m), 1.44-1.30 (4H, m).

赤外吸収スペクトル ν_{max} cm^{-1} (KBr) : 3440, 2945, 2851, 2802, 2687, 2625, 2493, 1585, 1453, 1391, 1102, 1042, 978, 956, 592, 514.

マスペクトル (FAB) m/z : 143 (M^+ , フリー体)

[実施例 66b] 3-(1-([(2*S*)-1'-{2-[(2*R*)-4-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンゾイル]-2-(3, 4-ジクロロフェニル)モルホリン-2-イル]エチル}-2, 3-ジヒドロスピロ[インデン-1, 4'-ピペリジン]-2-イル)オキシアセチル]ピペリジン-4-イル)プロパン-1-オール 塩酸塩

実施例 27b で得られた 1-(2-[(2*R*)-2-(3, 4-ジクロロフェニル)-4-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンゾイル]モルホリン-2-イル]エチル)スピロ[(2*S*)-2-カルボキシメトキシ]インデン-1, 4'-ピペリジン 2.02g (2.67mmol)、*N*-メチルモルホリン 881 μL (8.02 mmol) を塩化メチレン 40mL に溶解し、氷冷攪拌下、クロロギ酸エチル 263 μL (2.94 mmol) を加え、15 分間攪拌した。反応溶液に実施例 66b で得られた 3-ピペリジン-4-イルプロパン-1-オール 720mg (4.01mmol) を氷冷下にて加えた。室温にて 1 時間攪拌後、酢酸エチルを加えて希釈したのち、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過後、ろ液を減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (溶出溶媒: 酢酸エチル/メタノール=88/12) にて精製し、3-(1-([(2*S*)-1'-{2-[(2*R*)-4-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンゾイル]-2-(3, 4-ジクロロフェニル)モルホリン-2-イル]エチル}-2, 3-ジヒドロスピロ[インデン-1, 4'-ピペリジン]-2-イル)オキシアセチル]ピペリジン-4-イル)プロパン-1-オール 1.82g を得た。

得られた 3 - (1 - {[(2*S*) - 1' - {2 - [(2*R*) - 4 - [3, 5 - ビス (トリフルオロメチル) ベンゾイル] - 2 - (3, 4 - ジクロロフェニル) モルホリン - 2 - イル] エチル} - 2, 3 - ジヒドロスピロ [インデン - 1, 4' - ピペリジン] - 2 - イル) オキシアセチル] ピペリジン - 4 - イル} プロパン - 1 - オールを酢酸エチル 40mL に溶解し、4 規定 - 塩酸ジオキサン 1.00mL を加えた。減圧下溶媒を留去し、30mL の *n* - ヘキサン - 酢酸エチル (1 : 1) を加えて共沸した。得られた残渣を塩化メチレン - ヘキサンより再沈殿し、標記化合物 1.98 g (収率 : 77%) を白色固体として得た。

¹H - 核磁気共鳴 スペクトル (400MHz, CD₃OD) δ ppm : 8.14 (1H, brs), 7.98 (2H, brs), 7.62 (1H, brs), 7.70-7.45 (2H, m), 7.27-7.10 (4H, m), 4.45-0.85 (38H, m).

赤外吸収スペクトル ν_{max} cm⁻¹ (KBr) : 3422, 2931, 2861, 2555, 1647, 1473, 1457, 1440, 1376, 1280, 1242, 1185, 1166, 1139, 1110, 1029, 904, 758, 681.

マスペクトル (FAB) m/z : 884 ((M+H)⁺, フリー体)

元素分析値 (C₄₄H₅₀Cl₃F₆N₃O₅ · 0.5H₂O として)

計算値 (%) : C : 56.81, H : 5.53, Cl : 11.43, F : 12.25, N : 4.52

実測値 (%) : C : 56.78, H : 5.80, Cl : 11.37, F : 12.22, N : 4.36

[実施例 67] 2 - (4 - { [(2*S*) - 1' - {2 - [(2*R*) - 4 - [3, 5 - ビス (トリフルオロメチル) ベンゾイル] - 2 - (3, 4 - ジクロロフェニル) モルホリン - 2 - イル] エチル} - 2, 3 - ジヒドロスピロ [インデン - 1, 4' - ピペリジン] - 2 - イル) オキシ] アセチル} ピペラジン - 1 - イル) エタノール 塩酸塩 (例示化合物番号 2-614 塩酸塩)

実施例 27b で得られた 1 - (2 - {(2*R*) - 2 - (3, 4 - ジクロロフェニル) - 4 - [3, 5 - ビス (トリフルオロメチル) ベンゾイル] モルホリン - 2 - イル} エチル) スピロ [(2*S*) - 2 - カルボキシメトキシ] インダン - 1, 4' - ピペリジン 120 mg (0.158 mmol) を塩化メチレン 5 mL に溶解し、オキサリルクロライド 27 μL (0.316 mmol) を加えた。ジメチルホルムアミドを 1 滴加え、室

温にて1時間攪拌し、減圧下溶媒を留去した残渣を塩化メチレン 5 mL に溶解した。その溶液に1-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジンを滴下し30分間攪拌した後、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル/塩化メチレン/メタノール=5/5/0~2)にて精製し、2-([[(2S)-1'-{2-[(2R)-4-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンゾイル]-2-(3,4-ジクロロフェニル)モルホリン-2-イル]エチル}-2,3-ジヒドロスピロ[インデン-1,4'-ピペリジン]-2-イル)オキシ]アセチル]ピペラジン-1-イル)エタノールを60mg(収率44%)得た。

得られた2-([[(2S)-1'-{2-[(2R)-4-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンゾイル]-2-(3,4-ジクロロフェニル)モルホリン-2-イル]エチル}-2,3-ジヒドロスピロ[インデン-1,4'-ピペリジン]-2-イル)オキシ]-N-(4-ヒドロキシブチル)-N-メチルアセトアミドを塩化メチレン5mL溶解し、4規定塩酸ジオキサン溶液0.2mL滴下した。減圧下溶媒を留去し、得られたアモルファスをn-ヘキサンを加えてろ取り標記化合物50mg(収率:80%)を白色固体として得た。

^1H -核磁気共鳴スペクトル(400MHz, CDCl_3) δ ppm: 8.28-7.95 (3H, m), 7.70-7.15 (7H, m), 4.65-1.66 (35H, m).

赤外吸収スペクトル $\nu_{\text{max}} \text{ cm}^{-1}$ (KBr): 3342, 2927, 2578, 1649, 1473, 1439, 1376, 1282, 1139

マススペクトル(FAB) m/z : 871 ($(\text{M}+\text{H})^+$, フリー体)

元素分析値 ($\text{C}_{42}\text{H}_{46}\text{Cl}_2\text{F}_6\text{N}_4\text{O}_5 \cdot 2\text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{O}$ として)

計算値(%): C:52.40, H:5.24, N:5.82.

実測値(%): C:52.54, H:5.04, N:5.43.

[実施例68] 3-((2R)-1-{[[(2S)-1'-{2-[(2R)-4-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンゾイル]-2-(3,4-ジク

クロフェニル) モルホリン-2-イル] エチル} -2, 3-ジヒドロスピロ [インデン-1, 4'-ピペリジン] -2-イル) オキシ] アセチル} ピロリジン-2-イル) プロパン-1-オール 塩酸塩 (例示化合物番号2-574 塩酸塩)

【実施例68a】 ベンジル (2R) -2-(ヒドロキシメチル) ピロリジン-1-カルボキシレート

(2R) -ピロリジン-2-イルメタノール 2 g (0.0198 mol) を酢酸エチル 20 mL に溶解し、水 20 mL を加え攪拌した。そこへ炭酸水素ナトリウム 3.3 g (0.30 mol) を加え 5 分間攪拌後、ベンジルクロロホルメート 4.24 mL (0.03 mol) を滴下し、5 時間攪拌した。酢酸エチル層を無水硫酸ナトリウムで乾燥したのち、減圧下溶媒を留去し、標記化合物を定量的に得た。

^1H -核磁気共鳴スペクトル (500MHz, CDCl_3) δ ppm : 7.55-7.28 (5H, m), 5.16 (2H, s), 4.12-3.90 (1H, br), 3.83-3.33 (4H, m), 2.19-1.51 (4H, m).

【実施例68b】 ベンジル (2R) -2-ホルミルピロリジン-1-カルボキシレート

実施例68aで得られたベンジル (2R) -2-(ヒドロキシメチル) ピロリジン-1-カルボキシレート 1 g (4.25 mmol) を塩化メチレン 15 mL に溶解し、氷冷下攪拌した。そこへ Dess-Martin ペルヨージナン 1.98 g (4.68 mmol) を加え、2 時間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、及びチオ硫酸ナトリウム水溶液 (2 eq.) を加え 30 分間攪拌した後、塩化メチレンで 3 回抽出を行った。塩化メチレン層を無水硫酸ナトリウムで乾燥したのち、減圧下溶媒を留去し、標記化合物の粗精製物を得た。

【実施例68c】 ベンジル (2R) -2-(3-エトキシ-3-オキソプロポ-1-エニル) ピロリジン-1-カルボキシレート

トリエチルホスホノアセテート 929 μL (4.68 mmol) をテトラヒドロフラン 15 mL に溶解し、窒素雰囲気下 -50°C で攪拌しながら、1.6 M n-ブチルリチウム ヘキサン溶液 3.19 mL を 5 分間かけて滴下し、20 分間攪拌した。その

反応溶液に実施例 68b で得られたベンジル (2R) - 2 - ホルミルピロリジン - 1 - カルボン酸のテトラヒドロフラン溶液 10 mL を 5 分間かけて滴下し、その後室温まで昇温し 8 時間攪拌した。反応溶液に水を加え酢酸エチルで 3 回抽出し、酢酸エチル層を無水硫酸ナトリウムで乾燥したのち、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: 酢酸エチル/ヘキサン = 1/5) にて精製し、標記化合物を (E)、(Z) 体の混合物で 1.13 g (収率 88%) 得た。

[実施例 68d] ベンジル (2R) - 2 - [(1E) - 3 - ヒドロキシプロプ - 1 - エニル] ピロリジン - 1 - カルボキシレート

実施例 68c で得られたベンジル (2R) - 2 - (3 - エトキシ - 3 - オキソプロプ - 1 - エニル) ピロリジン - 1 - カルボキシレート 283 mg (0.933 mmol) をテトラヒドロフラン 5 mL に溶解し、窒素雰囲気下 -78℃ で攪拌しながら 1.01 M 水素化ジイソブチルアルミニウム トルエン溶液 1.85 mL (1.87 mmol) を 5 分間かけて滴下した。1 時間攪拌後、冷却浴を除去し、水を 1 滴ずつゆっくり加えクエンチした。水と酢酸エチルを加え抽出操作を行い、酢酸エチル層を無水硫酸ナトリウムで乾燥したのち、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: 酢酸エチル/ヘキサン = 1/1) にて精製し、標記化合物を 135 mg (収率 55%) 得た。

(E) 体

^1H -核磁気共鳴スペクトル (400MHz, CDCl_3) δ ppm: 7.49-7.25 (5H, m), 5.80-5.55 (2H, m), 5.26-5.00 (2H, m), 4.50-4.30 (1H, m), 4.19-3.88 (2H, m), 3.52-3.34 (2H, m), 2.11-1.67 (4H, m).

(Z) 体

^1H -核磁気共鳴スペクトル (400MHz, CDCl_3) δ ppm: 7.64-7.25 (5H, m), 5.89-5.82 (1H, m), 5.39 (2H, t, $J=10.5$ Hz), 5.16-5.08 (2H, dd, $J=32.0, 12.5$ Hz), 4.86 (1H, m), 4.53-4.48 (1H, dd, $J=12.3, 8.8$ Hz), 3.94-3.90 (1H, m), 3.59-3.30 (2H,

m), 2.14-1.52 (4H, m).

【実施例 68 e】 3-[(2R)-ピロリジン-2-イル]プロパン-1-オール 塩酸塩

実施例 68 d で得られたベンジル (2R)-2-[(1E)-3-ヒドロキシプロプ-1-エニル]ピロリジン-1-カルボキシレートを経タノール 5 mL に溶解し、パラジウム炭素 10% 50 mg 添加したあと水素雰囲気下激しく攪拌した。1 時間 30 分後、パラジウム炭素をろ過し、残渣に 4 規定 塩酸/ジオキサン溶液を 0.5 mL 滴下した。減圧下溶媒を留去し、無色油状の標記化合物を得た。

¹H-核磁気共鳴スペクトル (500 MHz, CD₃OD) δ ppm : 3.61 (2H, t), 3.44-3.51 (1H, m), 2.27-2.21 (35H, m), 2.12-1.99 (2H, m), 1.84-1.76 (2H, m), 1.69-1.60 (3H, m).

【実施例 68 f】 3-((2R)-1-{[(2S)-1'-{2-[(2R)-4-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンゾイル]-2-(3, 4-ジクロロフェニル)モルホリン-2-イル]エチル}-2, 3-ジヒドロスピロ[インデン-1, 4'-ピペリジン]-2-イル)オキシ]アセチル}ピロリジン-2-イル)プロパン-1-オール 塩酸塩

実施例 27 b で得られた 1-(2-{(2R)-2-(3, 4-ジクロロフェニル)-4-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンゾイル]モルホリン-2-イル}エチル)スピロ[(2S)-2-カルボキシメトキシ]インデン-1, 4'-ピペリジン 200 mg (0.263 mmol) と実施例 68 e で得られた 3-[(2R)-ピロリジン-2-イル]プロパン-1-オール塩酸塩を用いて実施例 58 b と同様の反応を行い、3-((2R)-1-{[(2S)-1'-{2-[(2R)-4-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンゾイル]-2-(3, 4-ジクロロフェニル)モルホリン-2-イル]エチル}-2, 3-ジヒドロスピロ[インデン-1, 4'-ピペリジン]-2-イル)オキシ]アセチル}ピロリジン-2-イル)プロパン-1-オール 102 mg (収率: 44%) を得た。

得られた 2 - [((2 S) - 1' - { 2 - [(2 R) - 4 - [3, 5 - ビス (トリフルオロメチル) ベンゾイル] - 2 - (3, 4 - ジクロロフェニル) モルホリン - 2 - イル] エチル } - 2, 3 - ジヒドロスピロ [インデン - 1, 4' - ピペリジン] - 2 - イル) オキシ] - N - (3 - ヒドロキシプロピル) - N - メチルアセトアミド 1 g (1.2 mmol) を実施例 5 S b と同様の処理を行い、標記化合物 98 mg (収率 93%) を白色固体で得た。

^1H - 核磁気共鳴スペクトル (400MHz, CDCl_3) δ ppm : 8.15-7.14 (10H, m), 4.36-1.35 (36H, m).

赤外吸収スペクトル $\nu_{\text{max}} \text{ cm}^{-1}$ (KBr) : 3401, 2931, 2559, 1646, 1281, 1185, 1139.

マスペクトル (FAB) m/z : 870 ($(\text{M}+\text{H})^+$, フリー体)

元素分析値 ($\text{C}_{43}\text{H}_{47}\text{Cl}_2\text{F}_6\text{N}_3\text{O}_5 \cdot \text{HCl}$ として)

計算値 (%) : C:55.44, H:5.27, N:4.51.

実測値 (%) : C:55.17, H:5.43, N:4.47.

[実施例 69] 2 - (1 - { [((2 S) - 1' - { 2 - [(2 R) - 4 - [3, 5 - ビス (トリフルオロメチル) ベンゾイル] - 2 - (3, 4 - ジクロロフェニル) モルホリン - 2 - イル] エチル } - 2, 3 - ジヒドロスピロ [インデン - 1, 4' - ピペリジン] - 2 - イル) オキシ] アセチル } ピペリジン - 4 - イル) エタノール 塩酸塩 (例示化合物番号 2-582 塩酸塩)

実施例 27 b で得られた 1 - (2 - { (2 R) - 2 - (3, 4 - ジクロロフェニル) - 4 - [3, 5 - ビス (トリフルオロメチル) ベンゾイル] モルホリン - 2 - イル } エチル) スピロ [(2 S) - 2 - カルボキシメトキシ] - インデン - 1, 4' - ピペリジン 200 mg (0.26 mmol) を塩化メチレン 4 mL に溶解させ、氷冷下塩化オキサリル 46 μL (0.53 mmol) を加えた。ジメチルホルムアミドを 1 滴加え、室温で 30 分撹拌した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣を塩化メチレン 4 mL に溶解し、氷冷下 4 - ピペリジンエタノール 68 mg (0.53 mmol)、トリエチルアミン 110 μL (0.79 mmol) を加えた。室温で 2 時間撹拌後、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣を薄層クロマトグラフィー (溶

出溶媒:塩化メチレン/メタノール=10/1)にて精製した。

得られた 2 - (1 - {[(2 S) - 1' - {2 - [(2 R) - 4 - [3, 5 - ビス (トリフルオロメチル) ベンゾイル] - 2 - (3, 4 - ジクロロフェニル) モルホリン - 2 - イル] エチル} - 2, 3 - ジヒドロスピロ [インデン - 1, 4' - ピペリジン] - 2 - イル) オキシ] アセチル} ピペリジン - 4 - イル) エタノールを酢酸エチル 20 mL に溶解し、1 規定塩酸 50 mL、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をヘキサンで洗浄し、標記化合物 129 mg (収率: 54%) を白色固体として得た。

^1H -核磁気共鳴スペクトル (400MHz, CDCl_3) δ ppm: 12.05 (1H, brs), 8.20-7.90 (3H, m), 7.70-7.10 (7H, m), 4.50-2.90 (23H, m), 2.80-2.10 (7H, m), 1.90-1.00 (6H, m).

赤外吸収スペクトル $\nu_{\text{max}} \text{ cm}^{-1}$ (KBr): 3414, 2926, 2560, 1648, 1473, 1440, 1375, 1281, 1139, 1029, 985, 905, 757, 681.

マスペクトル (FAB) m/z : 870 ($(\text{M}+\text{H})^+$, フリー体)

元素分析値 ($\text{C}_{43}\text{H}_{48}\text{Cl}_3\text{F}_6\text{N}_3\text{O}_5 \cdot 1.5\text{H}_2\text{O}$ として)

計算値(%): C:55.28, H:5.50, Cl:11.38, F:12.20, N:4.50

実測値(%): C:55.20, H:5.53, Cl:11.24, F:12.53, N:4.33

[実施例 70] 2 - [(2 S) - 1' - {2 - [(2 R) - 4 - [3, 5 - ビス (トリフルオロメチル) ベンゾイル] - 2 - (3, 4 - ジクロロフェニル) モルホリン - 2 - イル] エチル} - 2, 3 - ジヒドロスピロ [インデン - 1, 4' - ピペリジン] - 2 - イル) オキシ] - N - (4 - ヒドロキシブチル) - N - メトキシアセトアミド 塩酸塩 (例示化合物番号 2-460 塩酸塩)

[実施例 70a] 4 - (メトキシアミノ) ブタン - 1 - オール

4 - ブロモ - 1 - ブタノール 1.10 g (7.19 mmol) をエタノール 20 mL に溶解させ、
O - メチルヒドロキシルアミン 塩酸塩 4.59 g (28.8 mmol)、トリエチルアミン 6.02 mL (43.1 mmol) を加え、70 °C で 2 時間攪拌した。反応液に酢酸エチルを加え、ろ過により沈殿を取り除き減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィ

ー（溶出溶媒：酢酸エチル/メタノール＝100/0－50/50）にて精製し標記化合物 52 mg（収率：6％）を淡黄色油状物として得た。

^1H －核磁気共鳴スペクトル(400MHz, CD_3OD) δ ppm : 3.72 (3H, s), 3.58 (2H, t, $J=6.1\text{Hz}$), 3.11 (2H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 1.76-1.56 (4H, m).

赤外吸収スペクトル $\nu_{\text{max}} \text{ cm}^{-1}$ (liquid film) : 3390, 2946, 2726, 1637, 1465, 1445, 1035.

マスペクトル(EI) m/z : 119 (M^+)

[実施例 70b] 2-[(2S)-1'-{2-[(2R)-4-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンゾイル]-2-(3,4-ジクロロフェニル)モルホリン-2-イル]エチル}-2,3-ジヒドロスピロ[インデン-1,4'-ピペリジン]-2-イル]オキシ]-N-(4-ヒドロキシブチル)-N-メトキシアセトアミド 塩酸塩

1-(2-{(2R)-2-(3,4-ジクロロフェニル)-4-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンゾイル]モルホリン-2-イル}エチル)スピロ[(2S)-2-カルボキシメトキシ]インダン-1,4'-ピペリジン 200 mg (0.26 mmol) と塩化オキサリル 46 μL (0.53 mmol)、実施例 70a で得られた 4-(メトキシアミノ)ブタン-1-オール 47 mg (0.40 mmol)、トリエチルアミン 110 μL (0.79 mmol) を用いて実施例 69 と同様に反応を行い、標記化合物 86 mg (収率：36％) を白色固体として得た。

^1H －核磁気共鳴スペクトル(400MHz, CDCl_3) δ ppm : 12.11 (1H, brs), 8.10-7.90 (3H, m), 7.70-7.10 (7H, m), 4.50-2.90 (23H, m), 2.85-2.10 (5H, m), 1.80-1.50 (6H, m).

赤外吸収スペクトル $\nu_{\text{max}} \text{ cm}^{-1}$ (KBr) : 3394, 2936, 2555, 1649, 1473, 1440, 1376, 1281, 1138, 1029, 905, 758, 681.

マスペクトル(FAB) m/z : 860 ($(\text{M}+\text{H})^+$, フリー体)

元素分析値 ($\text{C}_{41}\text{H}_{46}\text{Cl}_3\text{F}_6\text{N}_3\text{O}_6 \cdot \text{H}_2\text{O}$ として)

計算値(%) : C:53.81, H:5.29, Cl:11.62, F:12.46, N:4.59

実測値(%) : C:53.82, H:5.22, Cl:11.31, F:12.40, N:4.59

[実施例 7 1] 2 - [((2 S) - 1' - {2 - [(2 R) - 4 - [3, 5 - ビス(トリフルオロメチル) ベンゾイル] - 2 - (3, 4 - ジクロロフェニル) モルホリン - 2 - イル] エチル} - 2, 3 - ジヒドロスピロ [インデン - 1, 4' - ピペリジン] - 2 - イル) オキシ] - N - (5 - ヒドロキシペンチル) - N - メチルアセトアミド 塩酸塩 (例示化合物番号 2-419 塩酸塩)

[実施例 7 1 a] 5 - ヒドロキシペンチルホルムアミド

5 - アミノ - 1 - ペンタノール 2.06 g (20.0 mmol) を酢酸エチル 5 mL に溶解させ 90 °C で 4 時間撹拌した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (溶出溶媒: 酢酸エチル/メタノール = 100/0 - 70/30) にて精製し標記化合物 1.90 g (収率: 73%) を淡黄色油状物として得た。

^1H -核磁気共鳴スペクトル (400MHz, CDCl_3) δ ppm : 8.14 (1H, s), 5.69 (1H, brs), 3.68-3.60 (2H, m), 3.35-3.26 (2H, m), 1.64-1.36 (6H, m).

マスペクトル (EI) m/z : 131 (M^+)

[実施例 7 1 b] 5 - (メチルアミノ) ペンタン - 1 - オール

実施例 7 1 a で得られた 5 - ヒドロキシペンチルホルムアミド 1.90 g (14.5 mmol) をテトラヒドロフラン 20 mL に溶解させ氷冷下 1 M 水素化リチウムアルミニウム テトラヒドロフラン溶液 17.4 mL (17.4 mmol) を滴下し、90 °C で 2 時間撹拌した。その後、反応液に氷冷下硫酸ナトリウム 10 水和物 28 g (87 mmol)、ジエチルエーテル 20 mL を加え室温で 18 時間撹拌した。反応液をセライトろ過後、減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (溶出溶媒: ジクロロメタン/メタノール/アンモニア水 = 95/5/0 - 80/19/1) にて精製し標記化合物 1.36 g (収率: 80%) を淡黄色油状物として得た。

^1H -核磁気共鳴スペクトル (400MHz, CD_3OD) δ ppm : 3.54 (2H, t, $J = 6.7\text{Hz}$), 2.56-2.50 (2H, m), 2.35 (3H, s), 1.58-1.32 (6H, m).

赤外吸収スペクトル $\nu_{\text{max}} \text{cm}^{-1}$ (liquid film) : 3377, 3306, 2936, 2862, 1646, 1537,

1477, 1387, 1313, 1073, 1055.

マススペクトル(EI) m/z : 117 (M^+)

[実施例 7 1 c] 2- [((2 S) - 1' - {2- [(2 R) - 4- [3, 5-ビス(トリフルオロメチル) ベンゾイル] - 2- (3, 4-ジクロロフェニル) モルホリン-2-イル] エチル} - 2, 3-ジヒドロスピロ [インデン-1, 4'-ピペリジン] - 2-イル) オキシ] -N- (5-ヒドロキシペンチル) -N-メチルアセトアミド 塩酸塩

1- (2- {(2 R) - 2- (3, 4-ジクロロフェニル) - 4- [3, 5-ビス(トリフルオロメチル) ベンゾイル] モルホリン-2-イル} エチル) スピロ [(2 S) - 2-カルボキシメトキシ] インダン-1, 4'-ピペリジン 110 mg (0.15 mmol) と塩化オキサリル 25 μ L (0.29 mmol)、実施例 7 1 b で得られた 5- (メチルアミノ) ペンタン-1-オール 51 mg (0.43 mmol)、トリエチルアミン 91 μ L (0.65 mmol) を用いて実施例 6 9 と同様に反応を行い、標記化合物 29 mg (収率: 22%) を白色固体として得た。

^1H -核磁気共鳴スペクトル (400MHz, CDCl_3) δ ppm : 12.06 (1H, brs), 8.10-7.90 (3H, m), 7.70-7.10 (7H, m), 4.40-2.60 (29H, m), 2.50-2.10 (3H, m), 1.80-1.20 (4H, m).

赤外吸収スペクトル $\nu_{\text{max}} \text{ cm}^{-1}$ (KBr) : 3409, 2931, 2561, 1649, 1474, 1439, 1376, 1281, 1185, 1139, 1029, 905, 757, 681.

マススペクトル(FAB) m/z : 858 ($(M+H)^+$, フリー体)

[実施例 7 2] 4- [([(2 S) - 1' - {2- [(2 R) - 4- [3, 5-ビス(トリフルオロメチル) ベンゾイル] - 2- (3, 4-ジクロロフェニル) モルホリン-2-イル] エチル} - 2, 3-ジヒドロスピロ [インデン-1, 4'-ピペリジン] - 2-イル) オキシ] アセチル) (メチル) アミノ] ブタン酸 塩酸塩 (例示化合物番号 2-495 塩酸塩)

[実施例 7 2 a] 4- (メチルアミノ) ブタン酸エチル 塩酸塩

4-(メチルアミノ)ブタン酸 塩酸塩 2.00 g(13.0 mmol)をエタノール 40 mLに溶解し、濃硫酸 69 μ L(1.30 mmol)を加え 90 °Cで1時間攪拌した。減圧下溶媒を留去し、トルエンで共沸した。得られた残渣 3.02 gをそのまま次の反応に用いた。¹H-核磁気共鳴スペクトル(400MHz, CD₃OD) δ ppm: 4.14 (2H, q, J= 7.2Hz), 3.03 (2H, t, J= 7.6Hz), 2.69 (3H, s), 2.47 (2H, t, J= 7.0Hz), 1.99-1.90 (2H, m), 1.25 (3H, t, J= 7.2Hz).

[実施例72b] 4-[[[(2S)-1'-{2-[(2R)-4-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンゾイル]-2-(3,4-ジクロロフェニル)モルホリン-2-イル]エチル}-2,3-ジヒドロスピロ[インデン-1,4'-ピペリジン]-2-イル)オキシ]アセチル}(メチル)アミノ]ブタン酸エチル 塩酸塩

1-(2-{(2R)-2-(3,4-ジクロロフェニル)-4-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンゾイル]モルホリン-2-イル}エチル)スピロ[(2S)-2-カルボキシメトキシ]インダン-1,4'-ピペリジン 200 mg(0.26 mmol)と塩化オキサリル 46 μ L(0.53 mmol)、実施例72aで得られた4-(メチルアミノ)ブタン酸エチル 塩酸塩 96 mg(0.53 mmol)、トリエチルアミン 184 μ L(1.32 mmol)を用いて実施例69と同様に反応を行い、標記化合物 165 mg(収率: 68%)を白色固体として得た。

[実施例72c] 4-[[[(2S)-1'-{2-[(2R)-4-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンゾイル]-2-(3,4-ジクロロフェニル)モルホリン-2-イル]エチル}-2,3-ジヒドロスピロ[インデン-1,4'-ピペリジン]-2-イル)オキシ]アセチル}(メチル)アミノ]ブタン酸 塩酸塩

実施例72bで得られた4-[[[(2S)-1'-{2-[(2R)-4-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンゾイル]-2-(3,4-ジクロロフェニル)モルホリン-2-イル]エチル}-2,3-ジヒドロスピロ[インデン-1,4'-ピペリジン]-2-イル)オキシ]アセチル}(メチル)アミノ]ブタン酸エチル

塩酸塩 120 mg (0.13 mmol) をテトラヒドロフラン 1.5 mL、メタノール 1.5 mL に溶解し、氷冷下 1 規定水酸化ナトリウム溶液 0.39 mL (0.39 mmol) を加え、室温で 18 時間攪拌した。反応液に氷冷下 1 規定塩酸 20 mL を加え、酢酸エチルで抽出し、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣を薄層クロマトグラフィー（溶出溶媒：塩化メチレン/メタノール = 10/1）にて精製した。得られた精製物を酢酸エチル 20 mL に溶解し、1 規定塩酸 50 mL、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をヘキサンで洗浄し、標記化合物 59 mg（収率：51%）を白色固体として得た。

^1H -核磁気共鳴スペクトル (400MHz, CDCl_3) δ ppm : 11.82 (1H, brs), 8.10-7.85 (3H, m), 7.75-7.10 (7H, m), 4.40-1.50 (32H, m).

赤外吸収スペクトル ν_{max} cm^{-1} (KBr) : 2930, 2576, 1731, 1650, 1474, 1439, 1376, 1282, 1029, 905, 756, 681.

マスペクトル (FAB) m/z : 858 ($(\text{M}+\text{H})^+$, フリー体)

元素分析値 ($\text{C}_{41}\text{H}_{44}\text{Cl}_3\text{F}_6\text{N}_3\text{O}_6 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ として)

計算値 (%) : C:52.88, H:5.20, Cl:11.42, F:12.24, N:4.51

実測値 (%) : C:52.94, H:4.97, Cl:10.93, F:12.66, N:4.33

【実施例 73】 (1- {[(2S)-1'- {2- [(2R)-4- [3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンゾイル]-2- (3, 4-ジクロロフェニル)モルホリン-2-イル]エチル}-2, 3-ジヒドロスピロ [インデン-1, 4'-ピペリジン]-2-イル)オキシ]アセチル}ピペリジン-4-イル)メタノール 塩酸塩 (例示化合物番号 2-581 塩酸塩)

1- (2- {(2R)-2- (3, 4-ジクロロフェニル)-4- [3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンゾイル]モルホリン-2-イル}エチル)スピロ [(2S)-2-カルボキシメトキシ]インダン-1, 4'-ピペリジン 200 mg (0.26 mmol) と塩化オキサリル 46 μL (0.53 mmol)、4-ピペリジンメタノール 61 mg (0.53 mmol)、トリエチルアミン 110 μL (0.79 mmol) を用いて実施例 69 と同様に反応を行い、標

記化合物 76 mg (収率: 32%) を白色固体として得た。

^1H -核磁気共鳴スペクトル(400MHz, CDCl_3) δ ppm: 12.00 (1H, brs), 8.15-7.90 (3H, m), 7.70-7.10 (7H, m), 4.50-2.90 (23H, m), 2.80-2.10 (7H, m), 1.90-1.10 (4H, m).

赤外吸収スペクトル ν_{max} cm^{-1} (KBr): 3400, 2926, 2562, 1648, 1473, 1441, 1376, 1281, 1139, 1029, 905, 758, 681.

マスペクトル(FAB) m/z : 856 ($(\text{M}+\text{H})^+$, フリー体)

元素分析値 ($\text{C}_{42}\text{H}_{46}\text{Cl}_3\text{F}_6\text{N}_3\text{O}_5 \cdot 1.5\text{H}_2\text{O}$ として)

計算値(%): C:54.82, H:5.37, Cl:11.56, F:12.39, N:4.57

実測値(%): C:54.64, H:5.17, Cl:11.48, F:12.82, N:4.30

[実施例 7 4] 2-[(2S)-1'-{2-[(2R)-4-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンゾイル]-2-(3,4-ジクロロフェニル)モルホリン-2-イル]エチル}-2,3-ジヒドロスピロ[インデン-1,4'-ピペリジン]-2-イル)オキシ]-N-(6-ヒドロキシヘキシル)-N-メチルアセトアミド、塩酸塩(例示化合物番号 2-421 塩酸塩)

[実施例 7 4 a] 6-ヒドロキシヘキシルホルムアミド

6-アミノ-1-ヘキサノール 1.50 g (12.8 mmol) とギ酸エチル 3 mL を用いて実施例 7 1 a と同様に反応を行い、標記化合物 1.34 g (収率: 72%) を白色固体として得た。

^1H -核磁気共鳴スペクトル(400MHz, CD_3OD) δ ppm: 8.01 (1H, s), 3.54 (2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 3.21 (2H, t, $J=6.8\text{Hz}$), 1.60-1.30 (8H, m).

赤外吸収スペクトル ν_{max} cm^{-1} (KBr): 3376, 3311, 3040, 2936, 2857, 1655, 1526, 1464, 1385, 1242, 1063, 1049.

マスペクトル(EI) m/z : 144 ($(\text{M}-\text{H})^+$)

[実施例 7 4 b] 6-(メチルアミノ)ヘキサン-1-オール

実施例 7 4 a で得られた 6-ヒドロキシヘキシルホルムアミド 1.34 g (9.23

mmol)と1 mol/l 水素化リチウムアルミニウム テトラヒドロフラン溶液 11.1 mL(11.1 mmol)を用いて実施例7 1 bと同様に反応を行い、標記化合物 0.89 g (収率: 74%)を淡黄色油状物として得た。

^1H -核磁気共鳴スペクトル(400MHz, CD_3OD) δ ppm: 3.53 (2H, t, $J=6.7\text{Hz}$), 2.56-2.50 (2H, m), 2.35 (3H, s), 1.58-1.30 (8H, m).

赤外吸収スペクトル $\nu_{\text{max}} \text{ cm}^{-1}$ (liquid film): 3299, 2932, 2858, 1650, 1539, 1475, 1379, 1059.

マスペクトル(EI) m/z : 131 (M^+)

[実施例7 4 c] 2-[(2S)-1'-{2-[(2R)-4-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンゾイル]-2-(3,4-ジクロロフェニル)モルホリン-2-イル]エチル}-2,3-ジヒドロスピロ[インデン-1,4'-ピペリジン]-2-イル)オキシ]-N-(6-ヒドロキシヘキシル)-N-メチルアセトアミド 塩酸塩

1-(2-[(2R)-2-(3,4-ジクロロフェニル)-4-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンゾイル]モルホリン-2-イル]エチル)スピロ[(2S)-2-カルボキシメトキシ]インダン-1,4'-ピペリジン 110 mg(0.15 mmol)と塩化オキサリル $25 \mu\text{L}$ (0.29 mmol)、実施例7 4 bで得られた6-(メチルアミノ)ヘキサン-1-オール 57 mg(0.43 mmol)、トリエチルアミン $91 \mu\text{L}$ (0.65 mmol)を用いて実施例6 9と同様に反応を行い、標記化合物 54 mg(収率: 33%)を白色固体として得た。

^1H -核磁気共鳴スペクトル(400MHz, CDCl_3) δ ppm: 12.05 (1H, brs), 8.15-7.90 (3H, m), 7.70-7.10 (7H, m), 4.40-2.60 (29H, m), 2.50-2.10 (3H, m), 1.80-1.20 (6H, m).

赤外吸収スペクトル $\nu_{\text{max}} \text{ cm}^{-1}$ (KBr): 3418, 2931, 2559, 1649, 1474, 1439, 1376, 1281, 1185, 1139, 1029, 905, 758, 681.

マスペクトル(FAB) m/z : 872 ($(\text{M}+\text{H})^+$, フリー体)

[実施例 7 5] 2-[(1-{[(2S)-1'-{2-[(2R)-4-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンゾイル]-2-(3,4-ジクロロフェニル)モルホリン-2-イル]エチル}-2,3-ジヒドロスピロ[インデン-1,4'-ピペリジン]-2-イル)オキシ]アセチル}ピペリジン-4-イル)オキシ]エタノール 塩酸塩 (例示化合物番号 2-586 塩酸塩)

[実施例 7 5 a] tert-ブチル 4-(2-{[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}エトキシ)ピペリジン-1-カルボキシレート

tert-ブチル 4-ヒドロキシー-1-ピペリジンカルボキシレート 5.00 g(24.8 mmol)をジメチルホルムアミド 100 mL に溶解させ、氷冷下水素化ナトリウム (55%以上、油性) 1.08 g(24.8 mmol)を加え、室温で4時間攪拌した。その後反応液に氷冷下(2-ブロモエトキシ)-tert-ブチルジメチルシラン 6.54 g(27.3 mmol)のジメチルホルムアミド溶液 20 mL を滴下して室温で2日間攪拌した。氷冷下反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(溶出溶媒:ヘキサン/酢酸エチル=100/0-90/10)にて精製し標記化合物 1.65 g(収率:18%)を無色油状物として得た。

^1H -核磁気共鳴スペクトル(500MHz, CDCl_3) δ ppm: 3.80-3.68 (4H, m), 3.56-3.46 (3H, m), 3.14-3.04 (2H, m), 1.86-1.76 (2H, m), 1.58-1.46 (2H, m), 1.45 (9H, s), 0.90 (9H, s), 0.07 (6H, s).

赤外吸収スペクトル $\nu_{\text{max}} \text{ cm}^{-1}$ (liquid film): 3475, 2953, 2931, 2859, 1699, 1422, 1366, 1253, 1237, 1175, 1111, 836, 777.

マススペクトル(FAB) m/z : 360 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

[実施例 7 5 b] tert-ブチル 4-(2-ヒドロキシエトキシ)ピペリジン-1-カルボキシレート

実施例 7 5 a で得られた tert-ブチル 4-(2-{[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}エトキシ)ピペリジン-1-カルボキシレート 1.65 g(4.59 mmol)をテトラヒドロフラン 20 mL に溶解させ、氷冷下 1M ふっ化テトラブチルアン

モニウム テトラヒドロフラン溶液 6.88 mL (6.88 mmol) を加え、室温で 2 時間撹拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘキサン/酢酸エチル=90/10-30/70）にて精製し標記化合物 0.94 g（収率：84%）を無色油状物として得た。

^1H -核磁気共鳴スペクトル (500MHz, CDCl_3) δ ppm : 3.84-3.68 (4H, m), 3.58 (2H, t, $J=4.6\text{Hz}$), 3.54-3.46 (1H, m), 3.14-3.02 (2H, m), 2.01 (1H, t, $J=6.1\text{Hz}$), 1.90-1.80 (2H, m), 1.58-1.40 (11H, m).

赤外吸収スペクトル $\nu_{\text{max}} \text{ cm}^{-1}$ (liquid film) : 3458, 2933, 2867, 1695, 1426, 1367, 1276, 1240, 1173, 1141, 1114, 1067.

マスマスペクトル (FAB) m/z : 246 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

[実施例 75c] 2-(ピペリジン-4-イルオキシ) エタノール

実施例 75b で得られた *tert*-ブチル 4-(2-ヒドロキシエトキシ) ピペリジン-1-カルボキシレート 0.94 g (3.83 mmol) をジクロロメタン 12 mL に溶解させ、氷冷下トリフルオロ酢酸 6 mL を加え、室温で 2 時間撹拌した。減圧下溶媒を留去し、トルエンで共沸した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（シリカゲル: Chromatex NH, 100-200mesh、溶出溶媒: ジクロロメタン/メタノール=100/0-90/10）にて精製し標記化合物 564 mg（収率：100%）を白色固体として得た。

^1H -核磁気共鳴スペクトル (500MHz, CD_3OD) δ ppm : 3.65 (2H, t, $J=4.9\text{Hz}$), 3.55 (2H, t, $J=4.9\text{Hz}$), 3.54-3.46 (1H, m), 3.12-3.04 (2H, m), 2.72-2.64 (2H, m), 1.98-1.90 (2H, m), 1.58-1.50 (2H, m).

赤外吸収スペクトル $\nu_{\text{max}} \text{ cm}^{-1}$ (liquid film) : 3290, 2936, 2860, 1690, 1452, 1423, 1201, 1119, 1070.

マスマスペクトル (FAB) m/z : 146 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

[実施例 75d] 2-[(1-{[(2S)-1'-{2-[(2R)-4-[3,

5-ビス(トリフルオロメチル)ベンゾイル}-2-(3,4-ジクロロフェニル)モルホリン-2-イル}エチル}-2,3-ジヒドロスピロ[インデン-1,4'-ピペリジン]-2-イル)オキシ]アセチル}ピペリジン-4-イル)オキシ]エタノール 塩酸塩

1-(2-((2R)-2-(3,4-ジクロロフェニル)-4-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンゾイル]モルホリン-2-イル}エチル)スピロ[(2S)-2-カルボキシメトキシ]インダン-1,4'-ピペリジン 150 mg (0.20 mmol) とクロロギ酸エチル 21 μ L (0.22 mmol)、N-メチルモルホリン 65 μ L (0.59 mmol)、実施例 75c で得られた 2-(ピペリジン-4-イルオキシ)エタノール 43 mg (0.30 mmol)、を用いて実施例 66b と同様に反応を行い、標記化合物 116 mg (収率: 64%) を白色固体として得た。

^1H -核磁気共鳴スペクトル (400MHz, CDCl_3) δ ppm : 12.11 (1H, brs), 8.15-7.90 (3H, m), 7.70-7.10 (7H, m), 4.40-2.90 (25H, m), 2.80-2.60 (2H, m), 2.50-2.10 (3H, m), 1.95-1.55 (6H, m).

赤外吸収スペクトル ν_{max} cm^{-1} (KBr) : 3394, 2929, 2555, 1649, 1473, 1440, 1375, 1282, 1185, 1138, 1108, 1029, 905, 758, 681.

マスマスペクトル (FAB) m/z : 886 ($(\text{M}+\text{H})^+$, フリー体)

元素分析値 ($\text{C}_{43}\text{H}_{48}\text{Cl}_3\text{F}_6\text{N}_3\text{O}_6 \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$ として)

計算値(%) : C:55.40, H:5.30, Cl:11.41, F:12.23, N:4.51

実測値(%) : C:55.06, H:5.30, Cl:11.22, F:12.27, N:4.35

[実施例 76] N-(1-(((2S)-1'-{2-[(2R)-4-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンゾイル]-2-(3,4-ジクロロフェニル)モルホリン-2-イル}エチル}-2,3-ジヒドロスピロ[インデン-1,4'-ピペリジン]-2-イル)オキシ]アセチル}ピペリジン-4-イル)-2-ヒドロキシアセトアミド 塩酸塩 (例示化合物番号 2-590 塩酸塩)

[実施例 76a] 2-(ベンジルオキシ)-N-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)アセトアミド

ベンジルオキシ酢酸 2.00 g (12.0 mmol) をジクロロメタン 40 mL に溶解させ、氷冷下 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド 塩酸塩 2.77 g (14.4 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 1水和物 2.21 g (14.4 mmol)、トリエチルアミン 2.52 mL (18.1 mmol)、4-アミノ-1-ベンジルピペリジン 2.52 g (13.2 mmol) を加え、室温で 18 時間攪拌した。反応液にジクロロメタンを加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (溶出溶媒: 酢酸エチル/メタノール = 100/0-90/10) にて精製し標記化合物 2.82 g (収率: 69%) を白色固体として得た。

^1H -核磁気共鳴スペクトル (500MHz, CDCl_3) δ ppm: 7.40-7.22 (10H, m), 6.46 (1H, d, $J = 7.3\text{Hz}$), 4.56 (2H, s), 3.96 (2H, s), 3.90-3.80 (1H, m), 3.49 (2H, s), 2.84-2.76 (2H, m), 2.18-2.08 (2H, m), 1.95-1.85 (2H, m), 1.53-1.43 (2H, m).
赤外吸収スペクトル $\nu_{\text{max}} \text{ cm}^{-1}$ (KBr): 3309, 3025, 2931, 2795, 1643, 1549, 1495, 1451, 1337, 1283, 1105, 988, 736, 700, 652.

マスペクトル (FAB) m/z : 339 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

[実施例 76b] 2-ヒドロキシ-N-ピペリジン-4-イルアセトアミド

実施例 76a で得られた 2-(ベンジルオキシ)-N-(1-ベンジルピペリジン-4-イル) アセトアミド 2.82 g (8.33 mmol) をエタノール 60 mL に溶解させ、窒素雰囲気下 10% パラジウム-炭素 (水分 51.7%) 0.60 g を加え、水素雰囲気下 50°C で 4 時間攪拌した。反応液をセライトでろ過後、減圧下溶媒を留去し、標記化合物 1.26 g (収率: 96%) を淡黄色固体として得た。

^1H -核磁気共鳴スペクトル (500MHz, CD_3OD) δ ppm: 3.94 (2H, s), 3.86-3.78 (1H, m), 3.08-3.00 (2H, m), 2.68-2.60 (2H, m), 1.88-1.80 (2H, m), 1.50-1.40 (2H, m).

赤外吸収スペクトル $\nu_{\text{max}} \text{ cm}^{-1}$ (KBr): 3323, 3248, 2942, 2894, 1659, 1538, 1452, 1431, 1364, 1330, 1084, 1010, 437.

マスペクトル (FAB) m/z : 159 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

[実施例 76c] N- (1- {[((2S) -1' - {2- [(2R) -4- [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) ベンゾイル] -2- (3, 4-ジクロロフェニル) モルホリン-2-イル] エチル} -2, 3-ジヒドロスピロ [インデン-1, 4'-ピペリジン] -2-イル) オキシ] アセチル} ピペリジン-4-イル) -2-ヒドロキシアセトアミド 塩酸塩

1- (2- {(2R) -2- (3, 4-ジクロロフェニル) -4- [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) ベンゾイル] モルホリン-2-イル} エチル) スピロ [(2S) -2-カルボキシメトキシ] インダン-1, 4'-ピペリジン 150 mg (0.20 mmol) とクロロギ酸エチル 21 μ L (0.22 mmol)、N-メチルモルホリン 65 μ L (0.59 mmol)、実施例 76b で得られた 2-ヒドロキシ-N-ピペリジン-4-イルアセトアミド 37 mg (0.24 mmol) を用いて実施例 66b と同様に反応を行い、標記化合物 89 mg (収率: 48%) を白色固体として得た。

^1H -核磁気共鳴スペクトル (400MHz, CDCl_3) δ ppm: 11.94 (1H, brs), 8.15-7.90 (3H, m), 7.75-7.10 (7H, m), 6.63-6.53 (1H, m) 4.50-1.20 (34H, m).

赤外吸収スペクトル ν_{max} cm^{-1} (KBr): 3340, 2928, 1650, 1529, 1473, 1440, 1375, 1282, 1185, 1139, 1029, 905, 758, 681.

マスマスペクトル (FAB) m/z : 899 ($(\text{M}+\text{H})^+$, フリー体)

元素分析値 ($\text{C}_{43}\text{H}_{47}\text{Cl}_3\text{F}_6\text{N}_4\text{O}_6 \cdot \text{H}_2\text{O}$ として)

計算値 (%): C: 54.12, H: 5.18, Cl: 11.15, F: 11.95, N: 5.87

実測値 (%): C: 53.81, H: 5.22, Cl: 10.72, F: 11.60, N: 5.50

[実施例 77] 2- [(1- {[((2S) -1' - {2- [(2R) -4- [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) ベンゾイル] -2- (3, 4-ジクロロフェニル) モルホリン-2-イル] エチル} -2, 3-ジヒドロスピロ [インデン-1, 4'-ピペリジン] -2-イル) オキシ] アセチル} ピペリジン-4-イル) メトキシ] エタノール 塩酸塩 (例示化合物番号 2-591 塩酸塩)

[実施例 77a] ベンジル 4- [(2- {[tert-ブチル (ジメチル) シリ

ル] オキシ} エトキシ) メチル] ピペリジン-1-カルボキシレート

ベンジル 4- (ヒドロキシメチル) ピペリジン-1-カルボキシレート 5.00 g (20.1 mmol)、水素化ナトリウム (55%以上、油性) 0.88 g (20.1 mmol)、(2-ブロモエトキシ) -tert-ブチルジメチルシラン 5.28 g (22.1 mmol) を用いて実施例 75a と同様に反応を行い、標記化合物 237 mg (収率: 3%) を茶色油状物として得た。

^1H -核磁気共鳴スペクトル (500MHz, CDCl_3) δ ppm: 7.40-7.28 (5H, m), 5.12 (2H, s), 4.28-4.10 (2H, m), 3.74 (2H, t, $J = 5.4\text{Hz}$), 3.49 (2H, t, $J = 5.4\text{Hz}$), 3.31 (2H, d, $J = 5.9\text{Hz}$), 2.86-2.70 (2H, m), 1.82-1.68 (3H, m), 1.24-1.10 (2H, m), 0.89 (9H, s), 0.06 (6H, s).

赤外吸収スペクトル $\nu_{\text{max}} \text{ cm}^{-1}$ (liquid film): 3477, 2952, 2929, 2858, 1704, 1472, 1432, 1362, 1276, 1251, 1220, 1142, 1106, 941, 836, 778, 697.

マスペクトル (FAB) m/z : 408 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

[実施例 77b] ベンジル 4- [(2-ヒドロキシエトキシ) メチル] ピペリジン-1-カルボキシレート

実施例 77a で得られたベンジル 4- [(2- [(tert-ブチル (ジメチル) シリル] オキシ} エトキシ) メチル] ピペリジン-1-カルボキシレート 237 mg (0.58 mmol)、1M ふっ化テトラブチルアンモニウム テトラヒドロフラン溶液 0.87 mL (0.87 mmol) を用いて実施例 75b と同様に反応を行い、標記化合物 133 mg (収率: 78%) を茶色油状物として得た。

^1H -核磁気共鳴スペクトル (500MHz, CDCl_3) δ ppm: 7.40-7.28 (5H, m), 5.13 (2H, s), 4.28-4.10 (2H, m), 3.76-3.70 (2H, m), 3.56-3.50 (2H, m), 3.33 (2H, d, $J = 6.3\text{Hz}$), 2.86-2.70 (2H, m), 1.89 (1H, t, $J = 6.1\text{Hz}$), 1.84-1.70 (3H, m), 1.26-1.10 (2H, m).

赤外吸収スペクトル $\nu_{\text{max}} \text{ cm}^{-1}$ (liquid film): 3453, 2923, 2861, 1699, 1473, 1434, 1364, 1276, 1249, 1221, 1151, 1126, 1073, 765, 699.

マスペクトル (FAB) m/z : 294 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

[実施例 77c] 2-(ピペリジン-4-イルメトキシ) エタノール

実施例 77b で得られたベンジル 4-[(2-ヒドロキシエトキシ) メチル] ピペリジン-1-カルボキシレート 133 mg (0.45 mmol) をエタノール 2 mL に溶解させ、窒素雰囲気下 10% パラジウム-炭素 (水分 51.7%) 20 mg を加え、水素雰囲気下室温で 2 時間撹拌した。反応液をセライトでろ過後、減圧下溶媒を留去し、標記化合物 70 mg (収率: 97%) を無色油状物として得た。

^1H -核磁気共鳴スペクトル (500MHz, CD_3OD) δ ppm: 3.65 (2H, t, $J=4.9\text{Hz}$), 3.49 (2H, t, $J=4.9\text{Hz}$), 3.31 (2H, d, $J=6.3\text{Hz}$), 3.18-3.00 (2H, m), 2.64-2.56 (2H, m), 1.80-1.70 (3H, m), 1.26-1.14 (2H, m).

赤外吸収スペクトル ν_{max} cm^{-1} (liquid film): 3296, 2920, 2856, 1598, 1449, 1359, 1319, 1126, 1074, 846.

マスマスペクトル (EI) m/z : 159 (M^+)

[実施例 77d] 2-[(1-{[(2S)-1'-(2-{[(2R)-4-{3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンゾイル}-2-(3,4-ジクロロフェニル)モルホリン-2-イル]エチル}-2,3-ジヒドロスピロ[インデン-1,4'-ピペリジン]-2-イル]オキシ]アセチル}ピペリジン-4-イル)メトキシ]エタノール 塩酸塩

1-(2-{[(2R)-2-(3,4-ジクロロフェニル)-4-{3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンゾイル}モルホリン-2-イル}エチル]スピロ[(2S)-2-カルボキシメトキシ]インデン-1,4'-ピペリジン 239 mg (0.32 mmol) とクロロギ酸エチル 33 μL (0.35 mmol)、 N -メチルモルホリン 52 μL (0.47 mmol)、

[実施例 77c] で得られた 2-(ピペリジン-4-イルメトキシ) エタノール 60 mg (0.39 mmol)、を用いて実施例 66b と同様に反応を行い、標記化合物 206 mg (収率: 70%) を白色固体として得た。

^1H -核磁気共鳴スペクトル (400MHz, CDCl_3) δ ppm: 12.06 (1H, brs), 8.15-7.90 (3H, m), 7.70-7.10 (7H, m), 4.50-1.50 (36H, m), 1.30-1.10 (2H, m).

赤外吸収スペクトル $\nu_{\max} \text{ cm}^{-1}(\text{KBr})$: 3410, 2926, 2864, 1648, 1473, 1440, 1375, 1281, 1185, 1137, 1029, 905, 758, 681.

マスペクトル (FAB) m/z : 900 ($(\text{M}+\text{H})^+$, フリー体)

元素分析値 ($\text{C}_{44}\text{H}_{50}\text{Cl}_3\text{F}_6\text{N}_3\text{O}_6 \cdot \text{H}_2\text{O}$ として)

計算値(%) : C:55.32, H:5.49, Cl:11.13, F:11.93, N:4.40

実測値(%) : C:55.70, H:5.51, Cl:10.72, F:11.84, N:4.31

実施例 58b、66b 又は 69 と同様に反応を行なって、以下の化合物を合成した。

[実施例 78] 1- { [((2S) - 1' - { 2 - [(2R) - 4 - [3, 5 - ビス (トリフルオロメチル) ベンゾイル] - 2 - (3, 4 - ジクロロフェニル) モルホリン - 2 - イル] エチル } - 2, 3 - ジヒドロスピロ [インデン - 1, 4' - ピペリジン] - 2 - イル) オキシ] アセチル } ピペリジン - 4 - オン 塩酸塩 (例示化合物番号 2-579 塩酸塩)

^1H -核磁気共鳴スペクトル (400MHz, CDCl_3) δ ppm : 8.16-7.95 (3H, m), 7.70-7.15 (7H, m), 4.46-1.67 (31H, m).

赤外吸収スペクトル $\nu_{\max} \text{ cm}^{-1}(\text{KBr})$: 3414, 2926, 2553, 1719, 1651, 1282, 1138.

マスペクトル (FAB) m/z : 840 ($(\text{M}+\text{H})^+$, フリー体)

元素分析値 ($\text{C}_{41}\text{H}_{41}\text{Cl}_2\text{F}_6\text{N}_3\text{O}_5 \cdot \text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{O}$ として)

計算値(%) : C:55.01, H:4.95, N:4.69.

実測値(%) : C:55.08, H:5.28, N:4.28.

[実施例 79] 2 - [((2S) - 1' - { 2 - [(2R) - 4 - [3, 5 - ビス (トリフルオロメチル) ベンゾイル] - 2 - (3, 4 - ジクロロフェニル) モルホリン - 2 - イル] エチル } - 2, 3 - ジヒドロスピロ [インデン - 1, 4' - ピペリジン] - 2 - イル) オキシ] - N - エチル - N - (2 - ヒドロキシエチル) アセトアミド 塩酸塩 (例示化合物番号 2-424 塩酸塩)

^1H -核磁気共鳴スペクトル(400MHz, CDCl_3) δ ppm : 8.15-7.95 (3H, m), 7.67-7.15 (7H, m), 4.48-1.21 (32H, m).

赤外吸収スペクトル ν_{max} cm^{-1} (KBr) : 3362, 2931, 2561, 1648, 1474, 1438, 1376, 1281, 1139.

マスペクトル(FAB) m/z : 830($(\text{M}+\text{H})^+$, フリー体)

元素分析値 ($\text{C}_{40}\text{H}_{43}\text{Cl}_2\text{F}_6\text{N}_3\text{O}_5 \cdot \text{HCl}$ として)

計算値(%) : C:55.40, H:5.11, N:4.85.

実測値(%) : C:56.01, H:5.67, N:4.39.

[実施例80] 2-[((2S)-1'-{2-[(2R)-2-(3,4-ジクロロフェニル)-4-(3,4,5-トリメトキシベンゾイル)モルホリン-2-イル]エチル}-2,3-ジヒドロスピロ[インデン-1,4'-ピペリジン]-2-イル)オキシ]-N-[2-(2-ヒドロキシエトキシ)エチル]-N-メチルアセトアミド 塩酸塩(例示化合物番号1-422 塩酸塩)

^1H -核磁気共鳴スペクトル(400MHz, CDCl_3) δ ppm : 7.70-7.14 (7H, m), 6.74 (2H, br), 4.45-2.15 (43H, m).

赤外吸収スペクトル ν_{max} cm^{-1} (KBr) : 3410, 2935, 2567, 1646, 1583, 1464, 1427, 1330, 1239, 1125.

マスペクトル(FAB) m/z : 814($(\text{M}+\text{H})^+$, フリー体)

[実施例81] 2-[((2S)-1'-{2-[(2R)-4-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンゾイル]-2-(3,4-ジクロロフェニル)モルホリン-2-イル]エチル}-2,3-ジヒドロスピロ[インデン-1,4'-ピペリジン]-2-イル)オキシ]-N-エチル-N-(4-ヒドロキシブチル)アセトアミド 塩酸塩(例示化合物番号2-426 塩酸塩)

^1H -核磁気共鳴スペクトル(400MHz, CDCl_3) δ ppm : 8.15-7.95 (3H, m), 7.68-7.14 (7H, m), 4.40-1.42 (36H, m).

赤外吸収スペクトル ν_{max} cm^{-1} (KBr) : 3395, 2932, 2558, 1647, 1473, 1438, 1376,

1281, 1139.

マススペクトル(FAB) m/z : 858 ((M+H)⁺, フリー体)

[実施例 8 2] 2 - [((2 S) - 1' - { 2 - [(2 R) - 2 - (3, 4 - ジクロロフェニル) - 4 - (3, 4, 5 - トリメトキシベンゾイル) モルホリン - 2 - イル] エチル} - 2, 3 - ジヒドロスピロ [インデン - 1, 4' - ピペリジン] - 2 - イル) オキシ] - N - (4 - ヒドロキシブチル) - N - メチルアセトアミド 塩酸塩 (例示化合物番号 1-418 塩酸塩)

¹H-核磁気共鳴スペクトル(400MHz, CDCl₃) δ ppm : 7.75-7.14 (7H, m), 6.71 (2H, br), 4.53-1.48 (43H, m).

赤外吸収スペクトル ν_{\max} cm⁻¹(KBr) : 3399, 2934, 2562, 1647, 1583, 1463, 1426, 1330, 1238, 1125.

マススペクトル(FAB) m/z : 798((M+H)⁺, フリー体)

[実施例 8 3] 1 - { [((2 S) - 1' - { 2 - [(2 R) - 4 - [3, 5 - ビス (トリフルオロメチル) ベンゾイル] - 2 - (3, 4 - ジクロロフェニル) モルホリン - 2 - イル] エチル} - 2, 3 - ジヒドロスピロ [インデン - 1, 4' - ピペリジン] - 2 - イル) オキシ] アセチル} ピペリジン - 4 - オール 塩酸塩 (例示化合物番号 2-580 塩酸塩)

¹H-核磁気共鳴スペクトル(400MHz, CDCl₃) δ ppm : 8.16-7.92 (3H, m), 7.71-7.13 (7H, m), 4.44-1.45 (31H, m).

赤外吸収スペクトル ν_{\max} cm⁻¹(KBr) : 3397, 2927, 2563, 1648, 1473, 1440, 1375, 1282, 1139.

マススペクトル(FAB) m/z : 842((M+H)⁺, フリー体)

元素分析値 (C₄₁H₄₃Cl₂F₆N₃O₅·HCl として)

計算値(%) : C:54.89, H:5.17, N:4.68.

実測値(%) : C:54.91, H:5.37, N:4.43.

[実施例 8 4] 2-[(2S)-1'-{2-[(2R)-4-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンゾイル]-2-(3,4-ジクロロフェニル)モルホリン-2-イル]エチル}-2,3-ジヒドロスピロ[インデン-1,4'-ピペリジン]-2-イル)オキシ]-N-(3-メトキシプロピル)-N-メチルアセトアミド 塩酸塩 (例示化合物番号 2-466 塩酸塩)

^1H -核磁気共鳴スペクトル (400MHz, CDCl_3) δ ppm: 8.14-7.90 (3H, m), 7.71-7.12 (7H, m), 4.45-1.55 (35H, m).

赤外吸収スペクトル $\nu_{\text{max}} \text{ cm}^{-1}$ (KBr): 2927, 1650, 1474, 1439, 1376, 1281, 1138
 マススペクトル (FAB) m/z : 844 ($(\text{M}+\text{H})^+$, フリー体)

元素分析値 ($\text{C}_{41}\text{H}_{45}\text{Cl}_2\text{F}_6\text{N}_3\text{O}_5 \cdot \text{HCl}$ として)

計算値(%): C:55.88, H:5.26, N:4.77.

実測値(%): C:55.56, H:5.57, N:4.54.

[実施例 8 5] N-(1-{2-[(2S)-1'-{2-[(2R)-4-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンゾイル]-2-(3,4-ジクロロフェニル)モルホリン-2-イル]エチル}-2,3-ジヒドロスピロ[インデン-1,4'-ピペリジン]-2-イル)オキシ]アセチル}ピペリジン-4-イル)アセトアミド 塩酸塩 (例示化合物番号 2-589 塩酸塩)

^1H -核磁気共鳴スペクトル (400MHz, CDCl_3) δ ppm: 8.12-7.91 (3H, m), 7.70-7.14 (7H, m), 6.48-6.27 (1H, bs), 4.20-1.23 (34H, m).

赤外吸収スペクトル $\nu_{\text{max}} \text{ cm}^{-1}$ (KBr): 2928, 1649, 1473, 1439, 1375, 1281, 1139.
 マススペクトル (FAB) m/z : 883 ($(\text{M}+\text{H})^+$, フリー体)

元素分析値 ($\text{C}_{43}\text{H}_{46}\text{Cl}_2\text{F}_6\text{N}_4\text{O}_5 \cdot \text{HCl} \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ として)

計算値(%): C:53.01, H:5.48, N:5.75.

実測値(%): C:52.94, H:5.53, N:5.53.

[実施例 8 6] 2-[(2S)-1'-{2-[(2R)-4-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンゾイル]-2-(3,4-ジクロロフェニル)モル

ホリン-2-イル] エチル} - 2, 3-ジヒドロスピロ [インデン-1, 4'-ピペリジン] - 2-イル) オキシ] - N - (2-メトキシエチル) - N-メチルアセトアミド 塩酸塩 (例示化合物番号2-465 塩酸塩)

^1H -核磁気共鳴スペクトル (400MHz, CDCl_3) δ ppm : 8.15-7.92 (3H, m), 7.72-7.11 (7H, m), 4.42-1.60 (33H, m).

赤外吸収スペクトル ν_{max} cm^{-1} (KBr) : 2928, 1650, 1439, 1376, 1281, 1138.

マスマスペクトル (FAB) m/z : 830 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, フリー体)

元素分析値 ($\text{C}_{40}\text{H}_{43}\text{Cl}_2\text{F}_6\text{N}_3\text{O}_5 \cdot \text{HCl}$ として)

計算値(%) : C:55.40, H:5.11, N:4.85.

実測値(%) : C:56.11, H:5.79, N:4.38.

[実施例 87] (2S) - 2 - [2 - (4-アセチルピペラジン-1-イル) - 2-オキソエトキシ] - 1' - {2 - [(2R) - 4 - [3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンゾイル] - 2 - (3, 4-ジクロロフェニル) モルホリン-2-イル] エチル} - 2, 3-ジヒドロスピロ [インデン-1, 4'-ピペリジン] 塩酸塩 (例示化合物番号2-613 塩酸塩)

^1H -核磁気共鳴スペクトル (400MHz, CDCl_3) δ ppm : 8.17-7.91 (3H, m), 7.72-7.12 (7H, m), 4.48-1.94 (33H, m), 1.76-1.59 (1H, m).

赤外吸収スペクトル ν_{max} cm^{-1} (KBr) : 2926, 1650, 1472, 1438, 1282, 1138.

マスマスペクトル (FAB) m/z : 869 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, フリー体)

元素分析値 ($\text{C}_{42}\text{H}_{44}\text{Cl}_2\text{F}_6\text{N}_4\text{O}_5 \cdot \text{HCl} \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ として)

計算値(%) : C:52.54, H:5.35, N:5.85.

実測値(%) : C:53.00, H:5.35, N:5.50.

[実施例 88] 2 - [(2S) - 1' - {2 - [(2R) - 4 - [3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンゾイル] - 2 - (3, 4-ジクロロフェニル) モルホリン-2-イル] エチル} - 2, 3-ジヒドロスピロ [インデン-1, 4'-ピペリジン] - 2-イル) オキシ] - N, N-ビス(2-メトキシエチル) アセトア

ミド 塩酸塩 (例示化合物番号 2-57 塩酸塩)

^1H -核磁気共鳴スペクトル (400MHz, CDCl_3) δ ppm : 8.16-7.91 (3H, m), 7.66 (1H, br), 7.58-7.14 (6H, m), 4.42-1.60 (37H, m).

赤外吸収スペクトル $\nu_{\text{max}} \text{ cm}^{-1}$ (KBr) : 2928, 1650, 1473, 1438, 1375, 1282, 1186, 1138.

マススペクトル (FAB) m/z : 874 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, フリー体)

元素分析値 ($\text{C}_{42}\text{H}_{47}\text{Cl}_2\text{F}_6\text{N}_3\text{O}_6 \cdot \text{HCl}$ として)

計算値(%) : C:55.36, H:5.31, N:4.61.

実測値(%) : C:55.08, H:5.76, N:4.28.

[実施例 89] 2-[(2S)-1'-{2-[(2R)-4-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンゾイル]-2-(3,4-ジクロロフェニル)モルホリン-2-イル]エチル}-2,3-ジヒドロスピロ[インデン-1,4'-ペリジン]-2-イル)オキシ]-N-(3-ヒドロキシプロポキシ)-N-メチルアセトアミド (例示化合物番号2-550)

^1H -核磁気共鳴スペクトル (400MHz, CDCl_3) δ ppm : 8.06-7.13 (10H, m), 4.79-1.74 (32H, m).

赤外吸収スペクトル $\nu_{\text{max}} \text{ cm}^{-1}$ (KBr) : 3438, 2926, 1646, 1473, 1440, 1375, 1281, 1184, 1139.

マススペクトル (FAB) m/z : 846 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, フリー体)

[実施例 90] 2-[(2S)-1'-{2-[(2R)-4-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンゾイル]-2-(3,4-ジクロロフェニル)モルホリン-2-イル]エチル}-2,3-ジヒドロスピロ[インデン-1,4'-ペリジン]-2-イル)オキシ]-N-(3-ヒドロキシプロピル)アセトアミド 塩酸塩 (例示化合物番号 2-410 塩酸塩)

^1H -核磁気共鳴スペクトル (400MHz, CDCl_3) δ ppm : 8.21-7.93 (3H, m), 7.70-7.16 (7H, m), 4.58-1.56 (29H, m).

赤外吸収スペクトル $\nu_{\max} \text{ cm}^{-1}$ (KBr) : 3404, 2928, 1649, 1535, 1474, 1439, 1376, 1281, 1139.

マスペクトル (FAB) m/z : 816 ($(M+H)^+$, フリー体)

元素分析値 ($\text{C}_{39}\text{H}_{41}\text{Cl}_2\text{F}_6\text{N}_3\text{O}_5 \cdot \text{HCl}$ として)

計算値(%) : C:54.91, H:4.96, N:4.93.

実測値(%) : C:56.56, H:6.03, N:4.30.

[実施例 9 1] 2 - [((2 S) - 1' - {2 - [(2 R) - 4 - [3, 5 - ビス (トリフルオロメチル) ベンゾイル] - 2 - (3, 4 - ジクロロフェニル) モルホリン - 2 - イル] エチル} - 2, 3 - ジヒドロスピロ [インデン - 1, 4' - ピペリジン] - 2 - イル) オキシ] - N - (4 - ヒドロキシ - 4 - メチルペンチル) - N - メチルアセタミド 塩酸塩 (例示化合物番号 2-416 塩酸塩)

^1H - 核磁気共鳴スペクトル (400MHz, CD_3OD) $\delta \text{ ppm}$: 8.13 (1H, brs), 7.98 (2H, brs), 7.81 (1H, brs), 7.70-7.45 (2H, m), 7.28-7.10 (4H, m), 4.45-0.85 (38H, m).

赤外吸収スペクトル $\nu_{\max} \text{ cm}^{-1}$ (KBr) : 3407, 2965, 2930, 1649, 1473, 1458, 1440, 1376, 1281, 1185, 1165, 1139, 681, 624.

マスペクトル (FAB) m/z : 872 ($(M+H)^+$, フリー体)

元素分析値 ($\text{C}_{43}\text{H}_{49}\text{Cl}_2\text{F}_6\text{N}_3\text{O}_5 \cdot \text{HCl}$ として)

計算値(%) : C:56.80, H:5.54, N:4.62.

実測値(%) : C:57.38, H:6.16, N:4.29.

[実施例 9 2] 3 - (1 - {[(2 S) - 1' - {2 - [(2 R) - 2 - (3, 4 - ジクロロフェニル) - 4 - (3, 4, 5 - トリメトキシベンゾイル) モルホリン - 2 - イル] エチル} - 2, 3 - ジヒドロスピロ [インデン - 1, 4' - ピペリジン] - 2 - イル) オキシ] アセチル} ピペリジン - 4 - イル) プロパン - 1 - オール 塩酸塩 (例示化合物番号 1-587 塩酸塩)

^1H - 核磁気共鳴スペクトル (400MHz, CDCl_3) $\delta \text{ ppm}$: 7.95-7.10 (7H, m), 6.62-6.60

(2H, m), 4.50-0.85 (47H, m).

赤外吸収スペクトル $\nu_{\max} \text{ cm}^{-1}$ (KBr) : 3400, 2931, 2856, 1644, 1583, 1463, 1427, 1377, 1330, 1269, 1236, 1125, 1028, 1005, 761.

マスペクトル (FAB) m/z : 838 ($(M+H)^+$, フリー体)

元素分析値 ($C_{45}H_{57}Cl_2N_3O_8 \cdot HCl \cdot H_2O$ として)

計算値(%) : C:60.50, H:5.77, Cl:11.91, N:4.70.

実測値(%) : C:60.48, H:6.72, Cl:11.85, N:4.55.

[実施例 9 3] N-[4-(アセチルアミノ)ブチル]-2-[((2S)-1'-{2-[(2R)-4-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンゾイル]-2-(3,4-ジクロロフェニル)モルホリン-2-イル]エチル}-2,3-ジヒドロスピロ[インデン-1,4'-ピペリジン]-2-イル)オキシ]-N-メチルアセトアミド 塩酸塩 (例示化合物番号 2-567 塩酸塩)

^1H -核磁気共鳴スペクトル (400MHz, CDCl_3) δ ppm : 12.07 (1H, brs), 8.15-7.90 (3H, m), 7.75-7.10 (7H, m), 5.90-5.50 (1H, m), 4.45-1.40 (37H, m).

赤外吸収スペクトル $\nu_{\max} \text{ cm}^{-1}$ (KBr) : 3284, 2930, 2558, 1651, 1546, 1475, 1439, 1375, 1282, 1185, 1138, 1109, 1029, 905, 758, 707, 681.

マスペクトル (FAB) m/z : 885 ($(M+H)^+$, フリー体)

元素分析値 ($C_{43}H_{48}Cl_3F_6N_3O_6 \cdot H_2O$ として)

計算値(%) : C:54.93, H:5.47, Cl:11.31, F:12.12, N:5.96

実測値(%) : C:54.84, H:5.56, Cl:11.03, F:12.12, N:5.81

[実施例 9 4] 2-[((2S)-1'-{2-[(2R)-4-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンゾイル]-2-(3,4-ジクロロフェニル)モルホリン-2-イル]エチル}-2,3-ジヒドロスピロ[インデン-1,4'-ピペリジン]-2-イル)オキシ]-N-ヒドロキシー-N-(4-ヒドロキシブチル)アセトアミド 塩酸塩 (例示化合物番号 2-453 塩酸塩)

赤外吸収スペクトル $\nu_{\max} \text{ cm}^{-1}$ (KBr) : 3414, 2931, 2683, 2578, 1650, 1474, 1439,

1376, 1281, 1186, 1140, 1029, 905, 758, 681.

マススペクトル(FAB) m/z : 846 ((M+H)⁺, フリー体)

[実施例 95] 2-[(2S)-1'-{2-[(2R)-4-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンゾイル]-2-(3,4-ジクロロフェニル)モルホリン-2-イル]エチル}-2,3-ジヒドロスピロ[インデン-1,4'-ピペリジン]-2-イル)オキシ]-N-メチル-N-{4-[(メチルスルホニル)アミノ]ブチル}アセトアミド 塩酸塩 (例示化合物番号 2-569 塩酸塩)

¹H-核磁気共鳴スペクトル(400MHz, CDCl₃) δ ppm : 11.96 (1H, brs), 8.15-7.90 (3H, m), 7.75-7.10 (7H, m), 5.20-4.80 (1H, m), 4.40-1.45 (37H, m).

赤外吸収スペクトル ν_{\max} cm⁻¹(KBr) : 3429, 2930, 2561, 1649, 1474, 1439, 1376, 1321, 1282, 1185, 1142, 1108, 1029, 976, 905, 758, 681.

マススペクトル(FAB) m/z : 921 ((M+H)⁺, フリー体)

元素分析値 (C₄₃H₄₈Cl₃F₆N₃O₆·H₂O として)

計算値(%) : C:51.67, H:5.27, Cl:10.89, F:11.68, N:5.74, S:3.28

実測値(%) : C:51.44, H:5.40, Cl:10.51, F:11.21, N:5.61, S:3.18

| 実施例 番号 | 例示化合物 番号 | R ³ 中の 立体配置 | 塩 | 形状 | MS(FAB) m/z : ((M+H) ⁺ , フリー体) |
|-----------|-------------|---------------------------|-------|------|--|
| 96 | 2-467 | | 1 塩酸塩 | 白色固体 | 858 |
| 97 | 2-574 | (S) | 1 塩酸塩 | 白色固体 | 870 |
| 98 | 2-411 | | 1 塩酸塩 | 白色固体 | 830 |
| 99 | 2-438 | | 1 塩酸塩 | 白色固体 | 858 |
| 100 | 2-612 | | 1 塩酸塩 | 白色固体 | 841 |
| 101 | 2-588 | | 1 塩酸塩 | 白色固体 | 841 |
| 102 | 2-500 | | 1 塩酸塩 | 白色固体 | 830 |
| 103 | 2-597 | | 1 塩酸塩 | 白色固体 | 869 |
| 104 | 2-494 | | 1 塩酸塩 | 白色固体 | 844 |
| 105 | 2-592 | | 1 塩酸塩 | 白色固体 | 870 |
| 106 | 2-404 | | 1 塩酸塩 | 白色固体 | 788 |

| | | | | | |
|-------|-----------|-----|-------|------|-------|
| 1 0 7 | 2 - 5 9 4 | | 1 塩酸塩 | 白色固体 | 8 9 8 |
| 1 0 8 | 2 - 5 2 3 | | 1 塩酸塩 | 白色固体 | 8 5 7 |
| 1 0 9 | 2 - 5 5 7 | | 2 塩酸塩 | 白色固体 | 8 7 1 |
| 1 1 0 | 2 - 5 3 0 | | 1 塩酸塩 | 白色固体 | 8 8 7 |
| 1 1 1 | 2 - 5 4 4 | | 1 塩酸塩 | 白色固体 | 8 5 6 |
| 1 1 2 | 2 - 5 0 8 | | 1 塩酸塩 | 白色固体 | 8 5 8 |
| 1 1 3 | 2 - 4 2 0 | | 1 塩酸塩 | 白色固体 | 8 5 8 |
| 1 1 4 | 2 - 5 7 7 | (S) | 1 塩酸塩 | 白色固体 | 8 8 4 |
| 1 1 5 | 2 - 4 8 1 | | 1 塩酸塩 | 白色固体 | 8 3 9 |
| 1 1 6 | 2 - 4 4 7 | | 1 塩酸塩 | 白色固体 | 8 7 0 |
| 1 1 7 | 2 - 5 7 7 | (R) | 1 塩酸塩 | 白色固体 | 8 8 4 |

[参考例]

[参考例 1] 1 - {2 - [(2 R) - 2 - (3, 4 - ジクロロフェニル) - 4 - [3, 5 - ビス (トリフルオロメチル) ベンゾイル] モルホリン - 2 - イル] エチル} スピロ [(2 S) - 2 - ヒドロキシ] インダン - 1, 4' - ピペリジン]

[参考例 1 a] 2 - {(2 R) - 2 - (3, 4 - ジクロロフェニル) - 4 - [3, 5 - ビス (トリフルオロメチル) ベンゾイル] モルホリン - 2 - イル} エタノールメタンスルフォネート

2 - [(2 R) - 2 - (3, 4 - ジクロロフェニル) モルホリン - 2 - イル] エタノール (米国特許第 6 1 5 9 9 6 7 号明細書、EXAMPLE 51(d)) 5.60g(20.3mmol) を塩化メチレン(60mL)に溶解し、トリエチルアミン 2.83mL(24.3mmol)を加えた。氷冷下 3, 5 - ビス (トリフルオロメチル) ベンゾイルクロリド 5.60g(20.3mmol) 及び、4 - ジメチルアミノピリジン 248mg(2.03mmol)を加え、窒素雰囲気下、室温で 2 時間攪拌した。反応液に水を加え、塩化メチレン層を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過後、減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒: ヘキサン/酢酸エチル=1/1)により精製して、2 - {(2 R) - 2 - (3, 4 - ジクロロフェニル) - 4 - [3, 5 - ビス (トリフルオロメチル) ベンゾイル] モルホリン - 2 - イル} エタノール 5.68g (収率: 54%) を得た。

得られたアルコール体 5.68g(11mmol)を塩化メチレン(60mL)に溶解し、窒素雰囲気下、トリエチルアミン 2.3mL(16.5mmol)を加え、氷冷下メタンスルホニルクロリド 1.02ml(13.2mmol)を加え、窒素雰囲気下、室温にて 30 分間攪拌した。反応液に水を加え、塩化メチレン層を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過後、減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ヘキサン/酢酸エチル=3/2)により精製して、標記化合物 6.09g(収率: 93%)を得た。

^1H -核磁気共鳴スペクトル (400MHz, CDCl_3) δ ppm : 8.05-7.71 (3H, m), 7.70-7.29 (3H, m), 4.56-4.19 (2H, m), 4.08-3.23 (6H, m), 2.95 (3H, s), 2.52-2.16 (2H, m).

マスペクトル(FAB $^+$) m/z : 594 ((M+H) $^+$)

[参考例 1 b] 1- {2- [(2R)-2-(3,4-ジクロロフェニル)-4-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンゾイル]モルホリン-2-イル]エチル}スピロ [(2S)-2-ヒドロキシ]インダン-1,4'-ピペリジン]

参考例 1 a で得られた 2- {(2R)-2-(3,4-ジクロロフェニル)-4-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンゾイル]モルホリン-2-イル}エタノール メタンスルフォネート 126g(212mmol)をジメチルアセトアミド 1300mL に溶解し、炭酸水素ナトリウム 26.7g(318mmol)、ヨウ化カリウム 52.8g(318mmol) 及びスピロ [(2S)-2-ヒドロキシ]インダン-1,4'-ピペリジン] 43.1g(212mmol)を加え、80℃にて 8 時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで 2 回抽出し、酢酸エチル層を合わせ、水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル/メタノール=100/1)により精製して、標記化合物 129g(収率: 87%)を白色非結晶性固体として得た。

^1H -核磁気共鳴スペクトル (500MHz, CD_3OD) δ ppm : 8.35-8.20 (1H, m), 8.06-7.99 (2H, m), 7.81-7.28 (3H, m), 7.24-7.04 (4H, m), 4.54-4.40 (1H, m), 4.29-3.04 (8H, m), 2.72-2.37 (3H, m), 2.30-1.58 (9H, m).

赤外吸収スペクトル $\nu_{\max} \text{ cm}^{-1}$ (KBr) : 3448, 2923, 1645, 1473, 1375, 1280, 1139.

マスマスペクトル (FAB) m/z : 701 ((M + H)⁺)

元素分析値 ($\text{C}_{34}\text{H}_{32}\text{Cl}_2\text{F}_6\text{N}_2\text{O}_3 \cdot 1/2\text{H}_2\text{O}$ として)

計算値 : C: 57.47, H: 4.68, Cl: 9.98, F: 16.04, N: 3.94

実測値 : C: 57.76, H: 4.63, Cl: 9.54, F: 15.78, N: 3.86

旋光度 : $[\alpha]_D^{20} = +37.20$ (c=1.00, メタノール)

[製剤例]

[製剤例 1] 散剤

実施例 1 の化合物 5 g、乳糖 895 g および トウモロコシデンプン 100 g をブレンダーで混合することにより、散剤をえることができる。

[製剤例 2] 顆粒剤

実施例 3 の化合物 5 g、乳糖 865 g および低置換度ヒドロキシプロピルセルロース 100 g を混合した後、10% ヒドロキシプロピルセルロース水溶液 300 g を加えて練合する。これを押し出し造粒機を用いて造粒し、乾燥すると顆粒剤が得られる。

[製剤例 3] 錠剤

実施例 5 の化合物 5 g、乳糖 90 g、トウモロコシデンプン 34 g、結晶セルロース 20 g およびステアリン酸マグネシウム 1 g をブレンダーで混合した後、錠剤機で打錠することにより、錠剤が得られる。

[製剤例 4] 吸入用液剤 1

実施例 6 の化合物が 10% (W/W)、塩化ベンザルコニウムが 0.04% (W/W)、フェネチルアルコールが 0.40% (W/W)、精製水が 89.56% (W/W) となるように液剤を調製する。

[製剤例 5] 吸入用液剤 2

実施例 3 1 の化合物が 1 0 % (W/W)、塩化ベンザルコニウムが 0 . 0 4 % (W/W)、ポリエチレングリコールが 1 0 % (W/W)、プロピレングリコールが 3 0 % (W/W)、精製水が 3 9 . 9 6 % (W/W) となるように液剤を調製する

[製剤例 6] 吸入用散剤

実施例 3 2 の化合物が 4 . 0 % (W/W)、ラクトースが 6 . 0 % (W/W) となるように散剤を調製する。

[製剤例 7] エアゾール剤

実施例 3 3 の化合物が 1 0 % (W/W)、レシチンが 0 . 5 % (W/W)、フロン 1 1 が 3 4 . 5 % (W/W)、フロン 1 2 が 5 5 % (W/W) となるようにエアゾール剤を調製する。

[試験例]

[試験例 1] NK₁ 受容体結合試験 (in vitro)

<粗肺膜標本の作製>

Hartley 系雄性モルモットの肺より粗膜標本を作製した。即ち、クロロホルム麻酔下に、腹部大静脈より放血殺し、速やかに肺気道組織を摘出した。

摘出肺は緩衝液 α (50mM トリスー塩酸、pH 7.4) で灌流した後、細切し、更に、緩衝液 β (120mM 塩化ナトリウム及び 5mM 塩化カリウム含有緩衝液 α) 中で、ポリトロンを用いてホモゲナイズした。

ホモジネートより、ナイロンメッシュ (50 μ m) 濾過にて、組織塊を除去し、遠心分離した (3 0 , 0 0 0 \times g、3 0 分、4 $^{\circ}$ C)。

ペレットを、氷冷緩衝液 γ (10mM EDTA 及び 300mM 塩化カリウム含有緩衝液 α) に再浮遊し、4 $^{\circ}$ C で、6 0 分静置した後、2 回遠心洗浄した (3 0 , 0 0 0 \times g、1 5 分、4 $^{\circ}$ C)。

粗膜標本は、使用するまで、 -80°C で保存した。

<受容体結合試験>

被検薬物と、 $[^3\text{H}]$ ーサブスタンスP（最終濃度 1nM ）の混合液 $250\mu\text{L}$ （ 50mM トリスー塩酸、 $\text{pH } 7.4$ 、 6mM 塩化マンガン、 $800\mu\text{g/mL}$ BSA、 $8\mu\text{g/mL}$ キモスタチン、 $8\mu\text{g/mL}$ ロイペプチン、 $80\mu\text{g/mL}$ バシトラシン、 $20\mu\text{g/mL}$ ホスホラミドン）に、粗肺膜標本液 $250\mu\text{L}$ を加え、室温で、 30 分インキュベートした。

反応後、自動濾過装置（Brandel 社）を用いて、GF/B グラス繊維フィルター（Whatman 社）上に膜成分を回収した。

尚、グラスフィルターは、非特異結合を低く抑えるため、 0.1% ポリエチレンイミン液で、約 4 時間前処理して用いた。

膜成分回収フィルターを、ピコフロー 4mL を含むミニプラスチックバイアルに移し、液体シンチレーション・カウンター（ベックマン社、LSC 3500）にて放射活性を測定した。

[試験例 2] NK_2 受容体結合試験 (in vitro)

<粗回腸膜標本の作製>

Hartley 系雄性モルモットの回腸より粗膜標本を作製した。即ち、クロロホルム麻酔下に、腹部大静脈より放血殺し、速やかに回腸を摘出した。

摘出回腸は、スライドガラスを用いて、内腔の内容物、分泌物、上皮を擦過、剥離し、緩衝液 α （ 50mM トリスー塩酸、 $\text{pH } 7.4$ ）中で細切後、更に、緩衝液 β （ 120mM 塩化ナトリウム及び 5mM 塩化カリウム含有緩衝液 α ）中で、ポリトロンを用いてホモゲナイズした。

ホモジネートより、ナイロンメッシュ（ $50\mu\text{m}$ ）濾過にて、組織塊を除去し、遠心分離した（ $30,000\times g$ 、 30 分、 4°C ）。

ペレットを、氷冷緩衝液 γ （ 10mM EDTA 及び 300mM 塩化カリウム含有緩衝液 α ）に再浮遊し、 4°C で、 60 分静置した後、 2 回遠心洗浄した（ $30,000\times g$ 、 15 分、 4°C ）。

粗膜標本は、使用するまで、 -80°C で保存した。

<受容体結合試験>

被検薬物と、 $[^3\text{H}]$ -SR-48968 (アマシャム社、最終濃度 1nM) の混合液 250 μL (50mM トリス-塩酸、pH 7.4、6mM 塩化マンガン、800 $\mu\text{g/mL}$ BSA、8 $\mu\text{g/mL}$ キモスタチン、8 $\mu\text{g/mL}$ ロイペプチン、80 $\mu\text{g/mL}$ バシトラシン、20 $\mu\text{g/mL}$ ホスホラミドン) に、粗回腸膜標本液 250 μL を加え、室温で、30分インキュベートした。

反応後、自動濾過装置 (Brandel 社) を用いて、GF/B グラス繊維フィルター (Whatman 社) 上に膜成分を回収した。

尚、グラスフィルターは、非特異結合を低く抑えるため、0.1% ポリエチレンジミン液で、約4時間前処理して用いた。

膜成分回収フィルターを、ピコフロー4mL を含むミニプラスチックバイアルに移し、液体シンチレーション・カウンター (ベックマン社、LSC3500) にて放射活性を測定した。

[試験例3] 血管透過性亢進の抑制作用 (in vivo, 経口投与)

血管透過性亢進の抑制作用は、健常モルモット (体重 400g 前後、ハートレー系雄性モルモット) を用い、NK₁ 受容体作動薬である substance P (SP) による血管透過性亢進に対する抑制作用を漏出色素量を指標にして調べることができる。ペントバルビタール (30mg/kg, i.p.) で麻酔したモルモットの大腿静脈内に色素 (Evans blue: 40mg/kg, i.v.) を投与し、直ちに SP (1 $\mu\text{g/kg}$) を静脈注射することにより、血管透過性の亢進を惹起した。15分後、モルモットをクロロホルム麻酔下に致死させ、主気管部位に漏出した色素量を Harada 法 (J. Pharm. Pharmacol. 23, 218(1971)) に従って測定する。被験薬物は、0.5% のトラガント懸濁液に懸濁させ、SP による惹起の1時間前に経口投与する。

抑制作用は、被検薬物投与モルモットの漏出色素量を指標にして判断することができる。

[試験例4] 気道収縮の抑制作用 (in vivo, 経口投与)

気道収縮の抑制作用は、健常モルモット（体重 500g 前後、ハートレー系雄性モルモット）を用い、NK₂受容体作動剤である neurokinin A (NKA) による気道収縮に対する被検薬物の抑制効果を Konzett-Roessler (Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Exp. Pathol. pharmacol. 195, 71(1940)) の変法に準じて、気道内圧を指標として調べることができる。

即ち、ペントバルビタール (30mg/kg, i.p.) で麻酔したモルモットに気道カニューレを装着して、ガラミン (gallamine 20mg/kg, i.v.) で処置した後、速やかに 8mL/kg、60 回/分の陽圧呼吸 (Ugo-Basile Biological Research Apparatus, Cat. No.7025) を施する。人工呼吸時の気道内圧は、気管カニューレの側枝に装着した圧カトランデューサー (日本日本光電工業株式会社、TP-200T 又は TP-400T) を介して増幅、受感 (日本光電工業株式会社、AP-601G) して、レコーダー (日本光電工業株式会社、WT-645G 又は WT-685G) に記録する。アトロピン (1mg/kg, i.v.) 及びプロプラノロール (1mg/kg, i.v.) で前処理し、5 分後に NKA を 4 μ g/kg 静脈内投与して気道収縮を惹起し、以後 10 分間の気道内圧を測定する。被験薬物は、試験例 3 と同様に調製し、NKA による惹起の 1 時間前に経口投与する。

抑制作用は、被検薬物投与群と非投与群の気道内圧面積値を比較することにより判断することができる。

[試験例 5] NK₃受容体結合試験 (in vitro)

<脳粗膜標本の作製>

ハートレー系雄性モルモットの脳より、粗膜標本を作製した。

すなわち、ハートレー系雄性モルモットを、クロロホルム麻酔下に腹部大静脈より放血致死させ、右心室より緩衝液 α (50mM トリシュー塩酸、pH 7.4) で灌流後、速やかに脳を摘出した。摘出した脳を、緩衝液 β (120mM 塩化ナトリウム及び 5mM 塩化カリウム含有緩衝液 α) 中で、ポリトロン (Kinematica 社) を用いてホモジナイズした後、ガーゼ及びナイロンメッシュ (50 μ m) で濾過して、組織塊を除去し、濾液を遠心分離 (30,000 \times g、30 分、4 $^{\circ}$ C) した。得られたペレット (膜成分) を氷冷緩衝液 γ (10mM EDTA 及び 300mM 塩化カリウム含有緩衝液

α) に浮遊させ、4℃で、60分間静置した後、遠心分離(30,000×g、15分、4℃)により2回洗浄した。これを緩衝液 α に浮遊させて粗膜標本とし、受容体結合試験に使用するまで-80℃で保存した。

＜受容体結合試験＞

反応に用いる試験管は、あらかじめ、5mg/ml ウシ血清アルブミン(BSA)を含有する緩衝液 α で前処理した。 $[^3\text{H}]$ -センクタイド、6mM 塩化マンガン、800 $\mu\text{g}/\text{mL}$ BSA、8 $\mu\text{g}/\text{mL}$ キモスタチン、8 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ロイペプチン、80 $\mu\text{g}/\text{mL}$ バシトラシン及び20 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ホスホラミドンを含む緩衝液 α 100 μL に、400 $\mu\text{g}/\text{mL}$ BSAを含む緩衝液 α 150 μL 及び被検薬物を加え、更に、脳粗膜標本(タンパク濃度を1mg/mLに調整したもの) 250 μL を加えて反応を開始した(このとき、反応相中の $[^3\text{H}]$ -センクタイドの最終濃度は、2.5nMである。)

室温で、60分間インキュベートした後、自動濾過装置(Brandel社)を用いて、0.1% ポリエチレンイミンで4時間以上前処理を行ったGF/Bガラス繊維フィルター(Whatman社)上に膜成分を回収し、氷冷した緩衝液 δ (400 $\mu\text{g}/\text{mL}$ BSA及び0.01% ドデシル硫酸ナトリウムを含む5mM トリス-塩酸、pH 7.4) 5mLで3回洗浄した。

膜成分が付着したGF/Bガラス繊維フィルターを、ピコフロー 4mL を含むミニプラスチックバイアルに移し、液体シンチレーションカウンター(アロカ社、LSC3500)にて放射活性を測定した。

$[^3\text{H}]$ -センクタイドの非特異的結合(受容体以外の部位(例えばフィルターなど)への結合)による放射活性を知るために、過剰量のセンクタイド(最終濃度: 10 μM) を添加して試験を行い、放射活性を測定した。

被検薬物によるセンクタイド-受容体結合阻害率は、次式より求めた。

$$\text{阻害率 (\%)} = [1 - (C - A) / (B - A)] \times 100$$

A: 非特異的結合による放射活性

B: 被検薬物を添加せずに行った試験における放射活性

C: 被検薬物を添加した試験における放射活性。

[試験例 6] 血管透過性亢進の抑制作用 (in vivo, 経気管投与)

被験物質を5%水溶液グルコースに溶解し、ペントバルビタール(0.2-0.25mL/body, i.p.) 麻酔下、0.5mL/kgの溶液を気管内投与器具(1A-1B、penn-century, Inc製)を用いてモルモット(体重400g前後、Hartley系雄性モルモット)に経気管投与した。薬物投与直後、大腿(内側)静脈よりエバンスブルー(40mg/2mL/kg, i.v.)、次いでNK₁受容体アゴニストであるサブスタンスP(1μg/2mL/kg, i.v.)を投与した。

サブスタンスP投与15分後に炭酸ガスで安楽死させ、頸部より主気管を約2cm摘出した。摘出した主気管をアセトンと0.5% Na₂SO₄の7:3混合液4mLに約24時間浸して色素を抽出し、抽出液の吸光度(OD 620nm)を測定した。

検量線より色素量を換算し、気管0.1gあたりの色素漏出量を血管透過性亢進の強度とし、コントロール(5%グルコース経気管投与群)に対する抑制率を算出した。

[試験例 7] 気道収縮の抑制作用 (in vivo, 経気管投与)

健常モルモット(体重500g前後、ハートレー系雄性モルモット)を用い、NK₂受容体アゴニストである neurokinin A (NKA) による気道収縮に対する抑制作用を Konzett-Roessler (Naunyn-Schmiedebergs Arch. Exp. Pathol. pharmacol. 195, 71(1940)) の変法を用いて、気道内圧を指標として調べた。

ペントバルビタール(50mg/mL液, 0.40-0.50mL/body, s.c.)で麻酔したモルモットに気管カニューレ、静脈カニューレを装着した。また、ヘパリン含生理食塩水(100U/mL)を充たした動脈カニューレを装着して、増幅器および瞬時心拍計を介して血圧・心拍数をモニターした。次いで、ガラミン(gallamine 20mg/kg, i.v.)を投与し、自発呼吸を停止した後、速やかに10mL/kg、60回/分の陽圧呼吸(Ugo-Basile Biological Research Apparatus, Cat. No.7025)を施した。人工呼吸時の気道内圧は、気管カニューレの側枝に装着した圧カトランスデューサー(日本光電工業株式会社、TP-200T又はTP-400T)により検出し、増幅(日本光電工業株式会社、AP-601G)して、レコーダー(日本光電工業株式会社、WT-645G又はWT-685G)に記録した。気道内圧および血圧心拍数が安定した後、標準気道収縮物質Methacholineを10μg/kg(100μg/mL, 0.10mL/kg)投与して気道反応性を確認し

た。規定の収縮反応が得られなかった場合、更にMethacholineを12 μ g/kg (120 μ g/mL, 0.10mL/kg) 投与して気道反応性を確認した。気道反応性確認5分後にNKA 4 μ g/kgを静脈カニューレより静脈内投与して気道収縮を誘発させ、以後10分間の気道内圧を測定した。

被験物質は5%グルコース液に溶解し、0.5mL/kgの溶液を気管内投与器具(1A-1B、penn-century, Inc製)を用いて気管内投与した。

NKA投与後10分間の増加気道内圧面積値をNKA誘発気道収縮の強度とし、control群(5%グルコース液経気管投与群)に対する抑制率を算出した。

本発明における好ましい化合物を投与し、化合物投与から16時間後にNKAを投与したときの気道収縮抑制率は以下の通りであった。

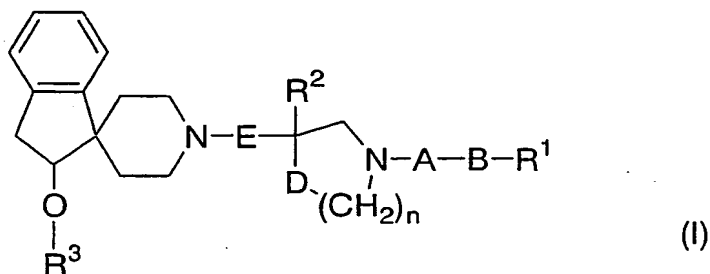
| 被験物質 | 投与量 | 抑制率 (%) |
|--------|---------------|---------|
| 実施例 6 | 10 μ g/kg | 97 |
| 実施例 31 | 10 μ g/kg | 82 |
| 実施例 32 | 10 μ g/kg | 89 |
| 実施例 33 | 10 μ g/kg | 93 |
| 実施例 58 | 10 μ g/kg | 90 |
| 実施例 64 | 10 μ g/kg | 87 |
| 実施例 69 | 10 μ g/kg | 88 |

[産業上の利用可能性]

本発明の一般式(I)を有する化合物又はその薬理上許容される塩は、ニューロキニン受容体(NK₁、NK₂及びNK₃受容体)に対して拮抗作用を示し、毒性が少なく、体内動態が優れているので、医薬として有用であり、特に、喘息、気管支炎及び慢性閉塞性肺疾患のような呼吸器疾患；鼻炎のようなアレルギー疾患；及び／又は尿失禁の予防剤若しくは治療剤として有用である。

請 求 の 範 囲

1. 一般式 (I) を有する化合物、その薬理上許容される塩又は誘導体：



[式中、

R^1 及び R^2 は、同一若しくは異なって、アリール基、ヘテロアリール基、置換基群 α より選択される基で 1 乃至 3 個置換されたアリール基、又は、置換基群 α より選択される基で 1 乃至 3 個置換されたヘテロアリール基を示し、

R^3 は、以下のいずれかの基を示し；

- CO-R⁴、
- CO-O-R⁴、
- CO-NH-R⁴、
- CO-CH₂-N(R^a)R^b、
- (CH₂)_m-CO-R⁵、
- (CH₂)_m-R⁵、
- CO-NH-CO-N(R^a)R^b、
- CO-NH-SO₂-N(R^a)R^b、
- CO-NH-CO-(CH₂)_p-N(R^a)R^b、
- CO-NH₂、

R^4 は、低級アルキル基、シクロアルキル基、置換基群 α より選択される基で 1 乃至 3 個置換されたシクロアルキル基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、ハロゲン低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルキル基、低級アルコキシアルキル基、低級脂肪族アシルオキシアルキル基、又は低級アルコキシカルボニルアルキル基を示し、

R^5 は、水酸基、 $-OR^4$ を有する基、又は $-N(R^a)R^b$ を有する基を示し、

R^a 及び R^b は、それぞれ、同一若しくは異なって、水素原子、ヒドロキシ基、低級アルコキシ基、ヒドロキシ低級アルコキシ基、ヒドロキシ低級アルコキシアルキル基、低級アルコキシ低級アルコキシアルキル基、シアノ低級アルキル基、シアノ低級アルコキシアルキル基、カルボキシ低級アルキル基、カルボキシ低級アルコキシアルキル基、低級アルコキシカルボニル低級アルコキシアルキル基、カルバモイル低級アルキル基、カルバモイル低級アルコキシアルキル基、低級脂肪族アシルアミノ低級アルキル基、低級脂肪族アシルアミノ低級アルコキシアルキル基、低級アルキルスルホニルアミノ低級アルキル基、低級アルキルスルホニルアミノ低級アルコキシアルキル基、(N-ヒドロキシ-N-メチルカルバモイル)低級アルキル基、(N-ヒドロキシ-N-メチルカルバモイル)低級アルコキシアルキル基、(N-低級アルコキシ-N-メチルカルバモイル)低級アルキル基、(N-低級アルコキシ-N-メチルカルバモイル)低級アルコキシアルキル基又は R^4 を示すか、或いは、一緒になって、それらが結合する窒素原子を含めて、含窒素複素環基、又は置換基群 α より選択される基で1乃至3個置換された含窒素複素環基を示し、

m は、1乃至6の整数を示し、

A は、メチレン基、カルボニル基又はスルホニル基を示し、

B は、単結合、 C_1-C_4 アルキレン基又は C_2-C_4 アルケニレン基を示し、

D は、酸素原子又はメチレン基を示し、

E は、 C_1-C_4 アルキレン基又は C_2-C_4 アルケニレン基を示し、

n は、1乃至3の整数を示し、

置換基群 α は、ハロゲン原子、低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルキル基、ハロゲノ低級アルキル基、カルボキシ低級アルキル基、低級アルコキシ基、ヒドロキシ低級アルコキシ基、ヒドロキシ低級アルコキシアルキル基、低級アルコキシカルボニル基、カルボキシ基、水酸基、低級脂肪族アシル基、低級脂肪族アシルアミノ基、(N-ヒドロキシ-N-メチルカルバモイル)低級アルキル基、(N-低級アルコキシ-N-メチルカルバモイル)低級アルキル基、ヒドロキシ低級脂肪族アシルアミノ基、アミノ基、カルバモイル基、及び、シアノ基からなる置換基群を示す。]

2. R^1 が、アリール基、又は置換基群 α より選択される基で1乃至3個置換されたアリール基である、請求の範囲第1項に記載された化合物又はその薬理上許容される塩。

3. R^1 が、フェニル、又は置換基群 α より選択される基で1乃至3個置換されたフェニルである、請求の範囲第1項に記載された化合物又はその薬理上許容される塩。

4. R^1 が、フェニル；又はハロゲン低級アルキル基、低級アルコキシ基及び水酸基からなる群より選択される基で1乃至3個置換されたフェニルである、請求の範囲第1項に記載された化合物又はその薬理上許容される塩。

5. R^1 が、ハロゲン低級アルキル基及び低級アルコキシ基からなる群より選択される基で1乃至3個置換されたフェニルである、請求の範囲第1項に記載された化合物又はその薬理上許容される塩。

6. R^1 が、3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル又は3, 4, 5-トリメトキシフェニルである、請求の範囲第1項に記載された化合物又はその薬理上許容される塩。

7. R^2 が、置換基群 α より選択される基で1乃至3個置換されたアリール基である、請求の範囲第1項乃至第6項から選択されるいずれか一項に記載された化合物又はその薬理上許容される塩。

8. R^2 が、1又は2個のハロゲン原子置換されたフェニル基である、請求の範囲第1項乃至第6項から選択されるいずれか一項に記載された化合物又はその薬理上許容される塩。

9. R^2 が、3, 4-ジフルオロフェニル又は3, 4-ジクロロフェニルである、請求の範囲第1項乃至第6項から選択されるいずれか一項に記載された化合物又はその薬理上許容される塩。

10. Aが、メチレン基又はカルボニル基である、請求の範囲第1項乃至第9項から選択されるいずれか一項に記載された化合物又はその薬理上許容される塩。

11. Aが、カルボニル基である、請求の範囲第1項乃至第9項から選択されるいずれか一項に記載された化合物又はその薬理上許容される塩。

12. Bが、単結合又は C_1-C_4 アルキレン基である、請求の範囲第1項乃至第11項から選択されるいずれか一項に記載された化合物又はその薬理上許容される塩。

13. Bが、単結合である、請求の範囲第1項乃至第11項から選択されるいずれか一項に記載された化合物又はその薬理上許容される塩。

14. Dが、酸素原子又はメチレン基である、請求の範囲第1項乃至第13項から選択されるいずれか一項に記載された化合物又はその薬理上許容される塩。

15. Eが、 C_1-C_4 アルキレン基である、請求の範囲第1項乃至第14項から選択されるいずれか一項に記載された化合物又はその薬理上許容される塩。

16. Eが、エチレン又はトリメチレンである、請求の範囲第1項乃至第14項から選択されるいずれか一項に記載された化合物又はその薬理上許容される塩。

17. nが、1又は2である、請求の範囲第1項乃至第16項から選択されるい

いずれか一項に記載された化合物又はその薬理上許容される塩。

18. n が、2である、請求の範囲第1項乃至第16項から選択されるいずれか一項に記載された化合物又はその薬理上許容される塩。

19. R^3 が、 $-(CH_2)_m-CO-R^5$ である、請求の範囲第1項乃至第18項から選択されるいずれか一項に記載された化合物又はその薬理上許容される塩。

20. R^3 が、 $-CH_2-CO-N(R^a)R^b$ である、請求の範囲第1項乃至第18項から選択されるいずれか一項に記載された化合物又はその薬理上許容される塩。

21. R^a 及び R^b の一方が、水素原子、低級アルキル基、ヒドロキシ基又は低級アルコキシ基であり、他方が、ヒドロキシ低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルコキシアルキル基、カルボキシ低級アルキル基、カルボキシ低級アルコキシアルキル基、低級アルコキシカルボニル低級アルキル基又は低級アルコキシカルボニル低級アルコキシアルキル基を示すか、或いは、 R^a 及び R^b が一緒になって、それらが結合する窒素原子を含めて、含窒素複素環基、又は置換基群 α より選択される基で1乃至3個置換された含窒素複素環基を形成している、請求の範囲第1項乃至第18項から選択されるいずれか一項に記載された化合物又はその薬理上許容される塩。

22. $-N(R^a)R^b$ が、 $N-(3-ヒドロキシプロピル)-N-メチルアミノ$ 、 $N-(4-ヒドロキシブチル)-N-メチルアミノ$ 、 $N-(5-ヒドロキシペンチル)-N-メチルアミノ$ 、 $N-(6-ヒドロキシヘキシル)-N-メチルアミノ$ 、 $N-[2-(2-ヒドロキシエトキシ)エチル]-N-メチルアミノ$ 、 $N-(2-ヒドロキシエチル)-N-メトキシアミノ$ 、 $N-(3-カルボキシプロピル)-N-メチルアミノ$ 、 $2-(3-ヒドロキシプロピル)ピロリジノ$ 、 $4-ヒドロキシメチルピペリジノ$ 、 $4-(2-ヒドロキシエチル)ピペリジノ$ 、 $4-(3-ヒドロキシプロピル)ピペリジノ$ 、 $4-(2-ヒドロキシエトキシ)ピペリジノ$ 、 $4-(ヒ$

ドロキシアセタミド) ピペリジノ、4-(2-ヒドロキシエトキシメチル) ピペリジノ又は4-(2-ヒドロキシエチル) ピペラジノである、請求の範囲第1項乃至第18項から選択されるいずれか一項に記載された化合物又はその薬理上許容される塩。

23. 請求の範囲第1項乃至第22項から選択されるいずれか一項に記載された化合物又はその薬理上許容される塩を有効成分として含有する医薬組成物。

24. 請求の範囲第1項乃至第22項から選択されるいずれか一項に記載された化合物又はその薬理上許容される塩を有効成分として含有する、NK₁、NK₂及び/又はNK₃受容体が介在する疾患の治療若しくは予防するための医薬組成物。

25. 請求の範囲第1項乃至第22項から選択されるいずれか一項に記載された化合物又はその薬理上許容される塩を有効成分として含有する、呼吸器疾患、アレルギー疾患及び/又は尿失禁を予防若しくは治療するための医薬組成物。

26. 請求の範囲第1項乃至第22項から選択されるいずれか一項に記載された化合物又はその薬理上許容される塩を有効成分として含有する、喘息、気管支炎、慢性閉塞性肺疾患、鼻炎及び/又は尿失禁を予防若しくは治療するための医薬組成物。

27. 請求の範囲第1項乃至第22項から選択されるいずれか一項に記載された化合物又はその薬理上許容される塩を有効成分として含有する、呼吸器疾患を予防若しくは治療するための医薬組成物。

28. 請求の範囲第1項乃至第22項から選択されるいずれか一項に記載された化合物又はその薬理上許容される塩を有効成分として含有する、喘息、気管支炎及び/又は慢性閉塞性肺疾患を予防若しくは治療するための医薬組成物。

29. 経肺投与するための、請求の範囲第27項又は第28項に記載された組成物。

30. 医薬組成物を製造するための、請求の範囲第1項乃至第22項から選択されるいずれか一項に記載された化合物又はその薬理上許容される塩の有効成分としての使用。

31. NK_1 、 NK_2 及び／又は NK_3 受容体が介在する疾患の治療若しくは予防するための医薬組成物を製造するための、請求の範囲第1項乃至第22項から選択されるいずれか一項に記載された化合物又はその薬理上許容される塩の有効成分としての使用。

32. 呼吸器疾患、アレルギー疾患及び／又は尿失禁を予防若しくは治療するための医薬組成物を製造するための、請求の範囲第1項乃至第22項から選択されるいずれか一項に記載された化合物又はその薬理上許容される塩の有効成分としての使用。

33. 喘息、気管支炎、慢性閉塞性肺疾患、鼻炎及び／又は尿失禁を予防若しくは治療するための医薬組成物を製造するための、請求の範囲第1項乃至第22項から選択されるいずれか一項に記載された化合物又はその薬理上許容される塩の有効成分としての使用。

34. 呼吸器疾患を予防若しくは治療するための医薬組成物を製造するための、請求の範囲第1項乃至第22項から選択されるいずれか一項に記載された化合物又はその薬理上許容される塩の有効成分としての使用。

35. 喘息、気管支炎及び／又は慢性閉塞性肺疾患を予防若しくは治療するため

の医薬組成物を製造するための、請求の範囲第1項乃至第22項から選択されるいずれか一項に記載された化合物又はその薬理上許容される塩の有効成分としての使用。

36. 医薬組成物が経肺投与するための組成物である、請求の範囲第34項又は第35項に記載された使用。

37. 有効量の請求の範囲第1項乃至第22項から選択されるいずれか一項に記載された化合物又はその薬理上許容される塩を哺乳動物に投与することにより、NK₁、NK₂及び／又はNK₃受容体が介在する疾患を予防若しくは治療する方法。

38. 有効量の請求の範囲第1項乃至第22項から選択されるいずれか一項に記載された化合物又はその薬理上許容される塩を哺乳動物に投与することにより、呼吸器疾患、アレルギー疾患及び／又は尿失禁を予防若しくは治療する方法。

39. 有効量の請求の範囲第1項乃至第22項から選択されるいずれか一項に記載された化合物又はその薬理上許容される塩を哺乳動物に投与することにより、喘息、気管支炎、慢性閉塞性肺疾患、鼻炎及び／又は尿失禁を予防若しくは治療する方法。

40. 有効量の請求の範囲第1項乃至第22項から選択されるいずれか一項に記載された化合物又はその薬理上許容される塩を哺乳動物に投与することにより、呼吸器疾患を予防若しくは治療する方法。

41. 有効量の請求の範囲第1項乃至第22項から選択されるいずれか一項に記載された化合物又はその薬理上許容される塩を哺乳動物に投与することにより、喘息、気管支炎及び／又は慢性閉塞性肺疾患を予防若しくは治療する方法。

42. 一般式 (I) を有する化合物又はその薬理上許容される塩を経肺投与することを特徴とする、請求の範囲第39項乃至第40項から選択されるいずれか一項に記載された方法。

43. 哺乳動物がヒトである、請求の範囲第37項乃至第42項から選択されるいずれか一項に記載された方法。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2005/003545

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ C07D413/06, 413/14, A61K31/5377, A61P1/00, 1/04, 1/08, 1/12, 7/12, 9/00, 9/10, 11/00, 11/02, 11/06, 11/08, 11/14, 13/10, 17/00, 17/04, 17/06, 19/02, 19/04, 25/02, 25/04, 25/06, 25/18, 25/22, 25/24, 25/28, 25/30,
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ C07D413/06, 413/14, A61K31/5377, A61P1/00, 1/04, 1/08, 1/12, 7/12, 9/00, 9/10, 11/00, 11/02, 11/06, 11/08, 11/14, 13/10, 17/00, 17/04, 17/06, 19/02, 19/04, 25/02, 25/04, 25/06, 25/18, 25/22, 25/24, 25/28,

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho 1922-1996 Jitsuyo Shinan Toroku Koho 1996-2005
Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2005 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2005

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

REGISTRY (STN), CA (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|-----------|--|-----------------------|
| Y A | JP 2000-34288 A (Sankyo Co., Ltd.), 02 February, 2000 (02.02.00), Full text; particularly, Claims; examples 1 to 4 | 1-18, 21-36 19, 20 |
| Y A | JP 2001-31570 A (Sankyo Co., Ltd.), 06 February, 2001 (06.02.01), Full text; particularly, Claims; examples 1 to 4 (Family: none) | 1-18, 21-36 19, 20 |
| Y A | WO 94/17045 A1 (MERCK & Co., INC.), 04 August, 1994 (04.08.94), Full text; particularly, example 71 | 1-18, 21-36 19, 20 |

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

- "X" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

- "Y" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

- "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
30 May, 2005 (30.05.05)

Date of mailing of the international search report
21 June, 2005 (21.06.05)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2005/003545

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|-----------|--|-----------------------|
| A | JP 2001-187790 A (Sankyo Co., Ltd.), 10 July, 2001 (10.07.01), Full text | 1-36 |
| A | JP 2002-316987 A (Sankyo Co., Ltd.), 31 October, 2002 (31.10.02),, Full text; particularly, Claims (Family: none) | 1-36 |
| A | WO 01/004119 A1 (MERK & CO., INC.), 18 January, 2001 (18.01.01), Full text | 1-36 |

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/JP2005/003545

| | | | |
|-------------------|------------|------------------|------------|
| JP 2000-34288 A | 2000.02.02 | WO 99/37642 A1 | 1999.07.29 |
| | | AU 9920739 A | 1999.08.09 |
| | | EP 1057827 A1 | 2000.12.06 |
| | | CN 1294588 A | 2001.05.09 |
| | | KR 2001034280 A | 2001.04.25 |
| | | RU 2184735 C2 | 2002.07.10 |
| | | US 6511975 B1 | 2003.01.28 |
| | | NZ 505599 A | 2003.06.27 |
| WO 9417045 A1 | 1994.08.04 | AU 9461268 A | 1994.08.15 |
| | | EP 681571 A1 | 1995.11.15 |
| | | JP 08-505880 A | 1996.06.25 |
| | | US 5869496 A | 1999.02.09 |
| JP 2001-187790 A | 2001.07.10 | WO 2001/29027 A1 | 2001.04.26 |
| | | AU 200079528 A | 2001.04.30 |
| WO 2001/004119 A1 | 2001.01.18 | CA 2379282 A | 2001.01.18 |
| | | EP 1200432 A1 | 2002.05.02 |
| | | US 6420376 B1 | 2002.07.16 |
| | | JP 2003-504369 A | 2003.02.04 |
| | | AU 767433 B2 | 2003.11.13 |

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2005/003545

Continuation of A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

(International Patent Classification (IPC))

Int.Cl⁷ 27/02, 29/00, 37/02, 37/08, 43/00

(According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC)

Continuation of B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (International Patent Classification (IPC))

Int.Cl⁷ 25/30, 27/02, 29/00, 37/02, 37/08, 43/00

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2005/003545

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 37-43
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
It pertains to methods for treatment of the human body by therapy.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

| | | | |
|--|--|---------------------------|---------|
| A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC)) | | | |
| Int.Cl. ⁷ C07D413/06, 413/14, A61K31/5377, A61P1/00, 1/04, 1/08, 1/12, 7/12, 9/00, 9/10, 11/00, 11/02, 11/06, 11/08, 11/14, 13/10, 17/00, 17/04, 17/06, 19/02, 19/04, 25/02, 25/04, 25/06, 25/18, 25/22, 25/24, 25/28, 25/30, 27/02, 29/00, 37/02, 37/08, 43/00 | | | |
| B. 調査を行った分野 | | | |
| 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC)) | | | |
| Int.Cl. ⁷ C07D413/06, 413/14, A61K31/5377, A61P1/00, 1/04, 1/08, 1/12, 7/12, 9/00, 9/10, 11/00, 11/02, 11/06, 11/08, 11/14, 13/10, 17/00, 17/04, 17/06, 19/02, 19/04, 25/02, 25/04, 25/06, 25/18, 25/22, 25/24, 25/28, 25/30, 27/02, 29/00, 37/02, 37/08, 43/00 | | | |
| 最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの | | | |
| 日本国実用新案公報 | | 1922-1996年 | |
| 日本国公開実用新案公報 | | 1971-2005年 | |
| 日本国実用新案登録公報 | | 1996-2005年 | |
| 日本国登録実用新案公報 | | 1994-2005年 | |
| 国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語) | | | |
| REGISTRY (STN), CA (STN) | | | |
| C. 関連すると認められる文献 | | | |
| 引用文献の カテゴリー* | 引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示 | 関連する 請求の範囲の番号 | |
| Y A | JP 2000-34288 A (三共株式会社) 2000.02.02, 全文、特に、特許請求の範囲及び実施例 1-4 | 1-18, 21-36 19, 20 | |
| Y A | JP 2001-31570 A (三共株式会社) 2001.02.06, 全文、特に、特許請求の範囲及び実施例 1-4 (ファミリーなし) | 1-18, 21-36 19, 20 | |
| Y A | WO 94/17045 A1 (MERCK & COMPANY INCORPORATED) 1994.08.04, 全文、特に、実施例 71 | 1-18, 21-36 19, 20 | |
| <input checked="" type="checkbox"/> C 欄の続きにも文献が列挙されている。 <input checked="" type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。 | | | |
| * 引用文献のカテゴリー 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願日の後に公表された文献 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の 1 以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」 同一パテントファミリー文献 | | | |
| 国際調査を完了した日 30.05.2005 | | 国際調査報告の発送日 21.6.2005 | |
| 国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/J P) 郵便番号 100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目 4 番 3 号 | | 特許庁審査官 (権限のある職員) 内田 淳子 | 4C 8115 |
| | | 電話番号 03-3581-1101 内線 3452 | |

| C (続き) . 関連すると認められる文献 | | |
|-----------------------|---|------------------|
| 引用文献の カテゴリー* | 引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示 | 関連する 請求の範囲の番号 |
| A | JP 2001-187790 A (三共株式会社) 2001. 07. 10, 全文 | 1-36 |
| A | JP 2002-316987 A (三共株式会社) 2002. 10. 31, 全文、特に、特許 請求の範囲 (ファミリーなし) | 1-36 |
| A | WO 01/004119 A1 (MERCK & COMPANY INCORPORATED) 2001. 01. 18, 全 文 | 1-36 |

第II欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの2の続き)

法第8条第3項 (PCT17条(2)(a)) の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 37-43 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。
つまり、
人の身体の治療による処置方法に関する。
2. ☐ 請求の範囲 は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第III欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。

国際調査報告
 パテントファミリーに関する情報

国際出願番号 PCT/JP2005/003545

| | | | |
|-------------------|------------|------------------|------------|
| JP 2000-34288 A | 2000.02.02 | WO 99/37642 A1 | 1999.07.29 |
| | | AU 9920739 A | 1999.08.09 |
| | | EP 1057827 A1 | 2000.12.06 |
| | | CN 1294588 A | 2001.05.09 |
| | | KR 2001034280 A | 2001.04.25 |
| | | RU 2184735 C2 | 2002.07.10 |
| | | US 6511975 B1 | 2003.01.28 |
| | | NZ 505599 A | 2003.06.27 |
| WO 9417045 A1 | 1994.08.04 | AU 9461268 A | 1994.08.15 |
| | | EP 681571 A1 | 1995.11.15 |
| | | JP 08-505880 A | 1996.06.25 |
| | | US 5869496 A | 1999.02.09 |
| JP 2001-187790 A | 2001.07.10 | WO 2001/29027 A1 | 2001.04.26 |
| | | AU 200079528 A | 2001.04.30 |
| WO 2001/004119 A1 | 2001.01.18 | CA 2379282 A | 2001.01.18 |
| | | EP 1200432 A1 | 2002.05.02 |
| | | US 6420376 B1 | 2002.07.16 |
| | | JP 2003-504369 A | 2003.02.04 |
| | | AU 767433 B2 | 2003.11.13 |